M.B.L. LIBRARY - WOODS HOLE. MASS.

Fig. 1.

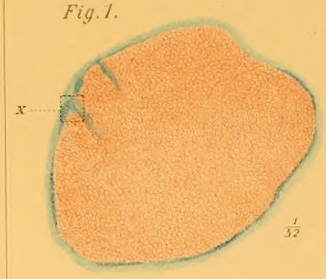


Fig. 1 x.

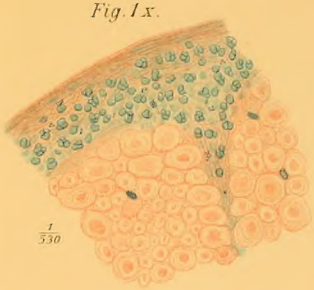


Fig. 2.

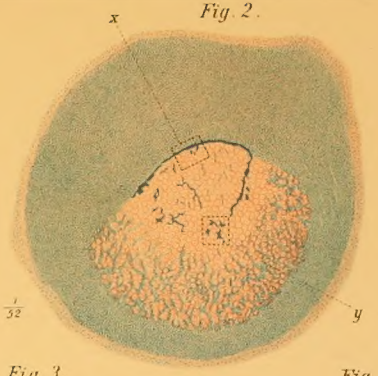


Fig. 2 x.

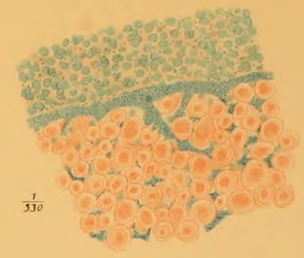


Fig. 2 y.

Fig. 3.

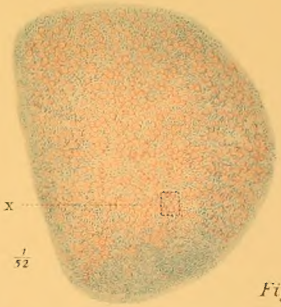


Fig. 3 x.

Fig. 4.

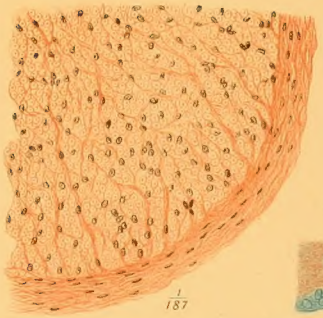


Fig. 5.

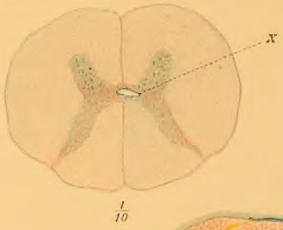
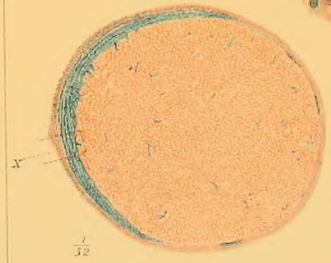


Fig. 5 x.

Fig. 6.



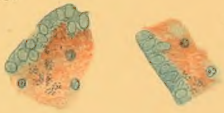


Fig. 6 x.

Fig. 7.

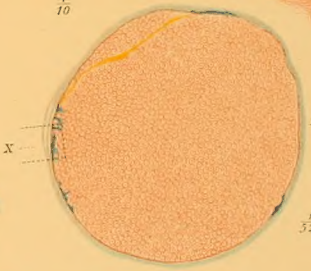


Fig. 7 x.

Fig. 8.

A. Liljeroos del.
Homén

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena

Fig. 9.

1/52

Fig. 9 x.

1/530

Fig. 9 y.

1/530

Fig. 9 z.

1/530

Fig. 11.

1/16

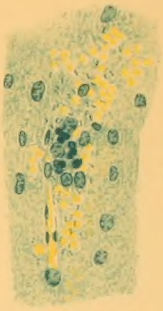
Fig. 10.

1/52

Fig. 10 x.

1/530

Fig. 11 x.

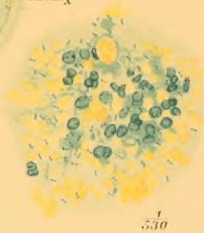


1/530

Fig. 12.

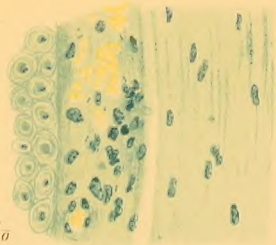
1/16

Fig. 12 y.



1/530

Fig. 12 x.

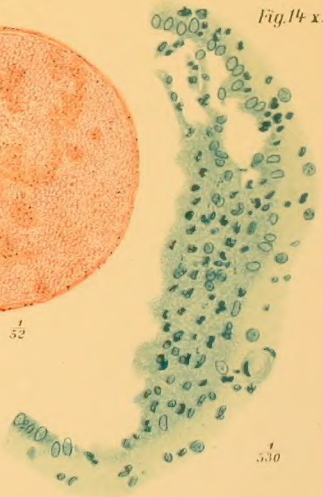


1/530

Fig. 13.

1/52

Fig. 14 x.



1/530

Fig. 14.

1/16

A. Liljeroos del.
Homén.

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena.

Fig. 15.

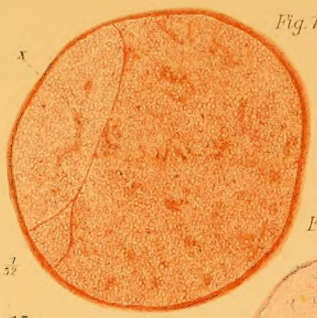


Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 17 y.

Fig. 18 x.

Fig. 15 x.

Fig. 17 x.

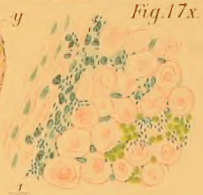


Fig. 18 w.

Fig. 18 y.

Fig. 18.

Fig. 18 v.

Fig. 19 x.

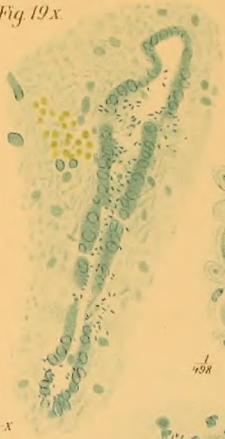


Fig. 18 x.

Fig. 21.

Fig. 21 y.

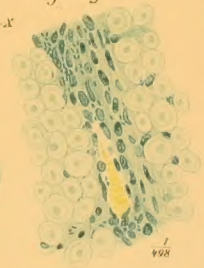


Fig. 19.

Fig. 20.

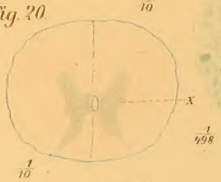


Fig. 21 x.

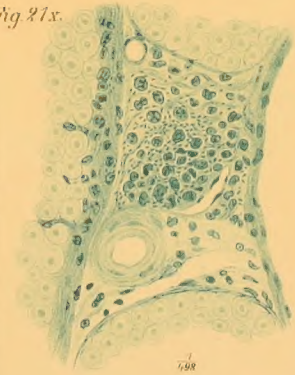


Fig. 20 x.

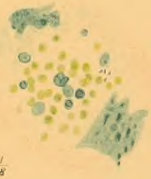
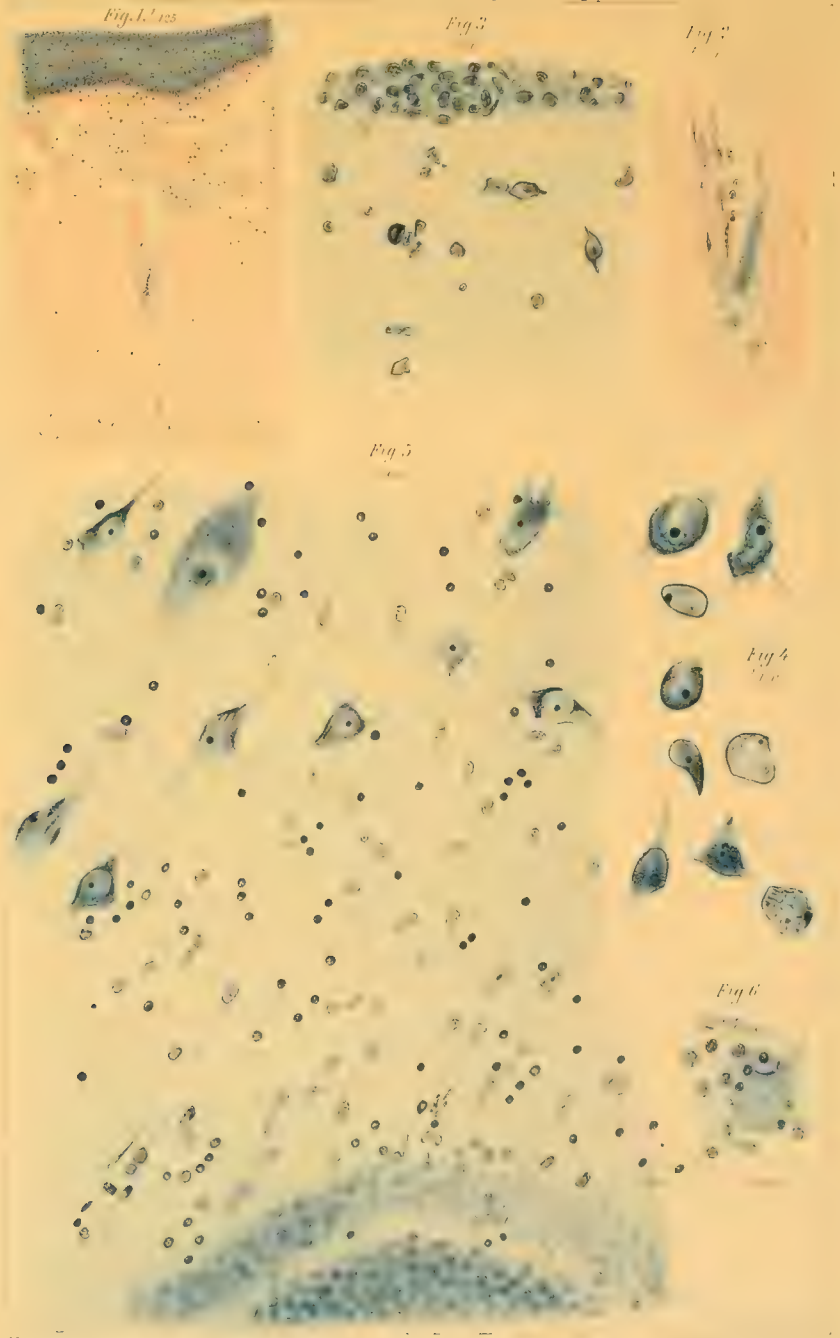


Fig. 22.

Fig. 22 x.

A.Liljeroos del.
Homén.

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena.



Ehrnrooth.

Fig. 7.

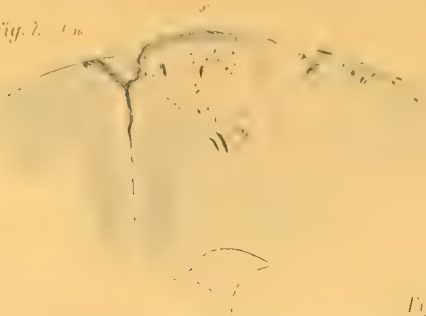


Fig. 8.

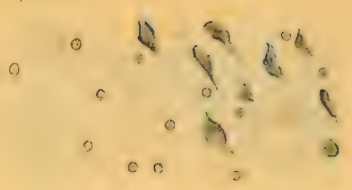


Fig. 10.

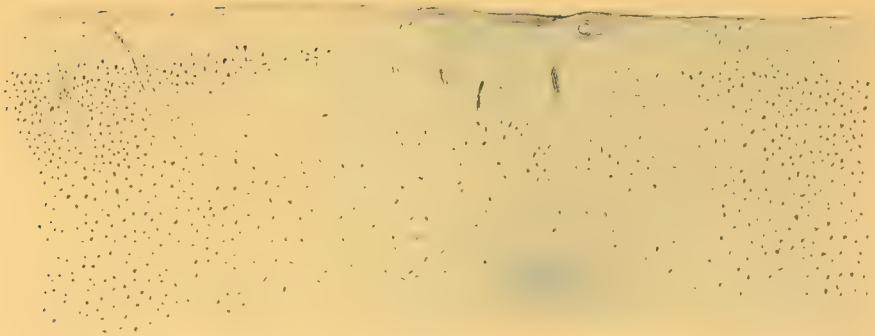


Fig. 11.

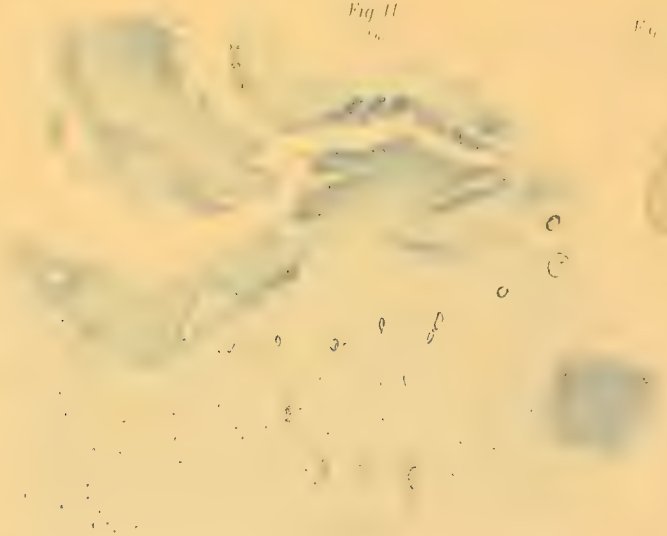
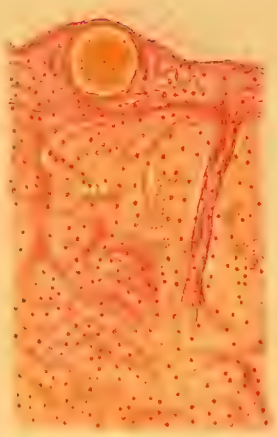


Fig. 9.

Ehrnrooth.

Fig. 14.



1/287

Fig. 17.

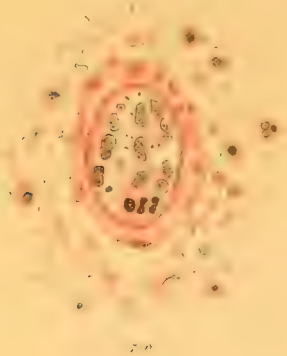


Fig. 13.

1/325

Fig. 17.

Fig. 18.

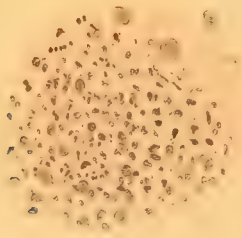


Fig. 15.

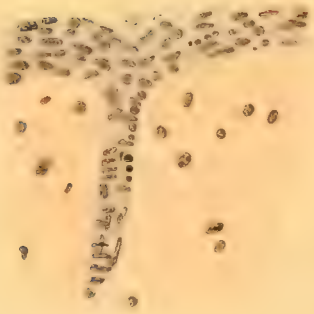
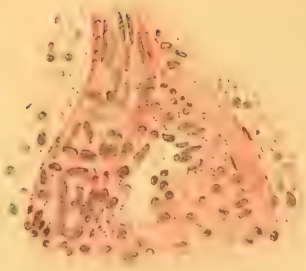


Fig. 16.

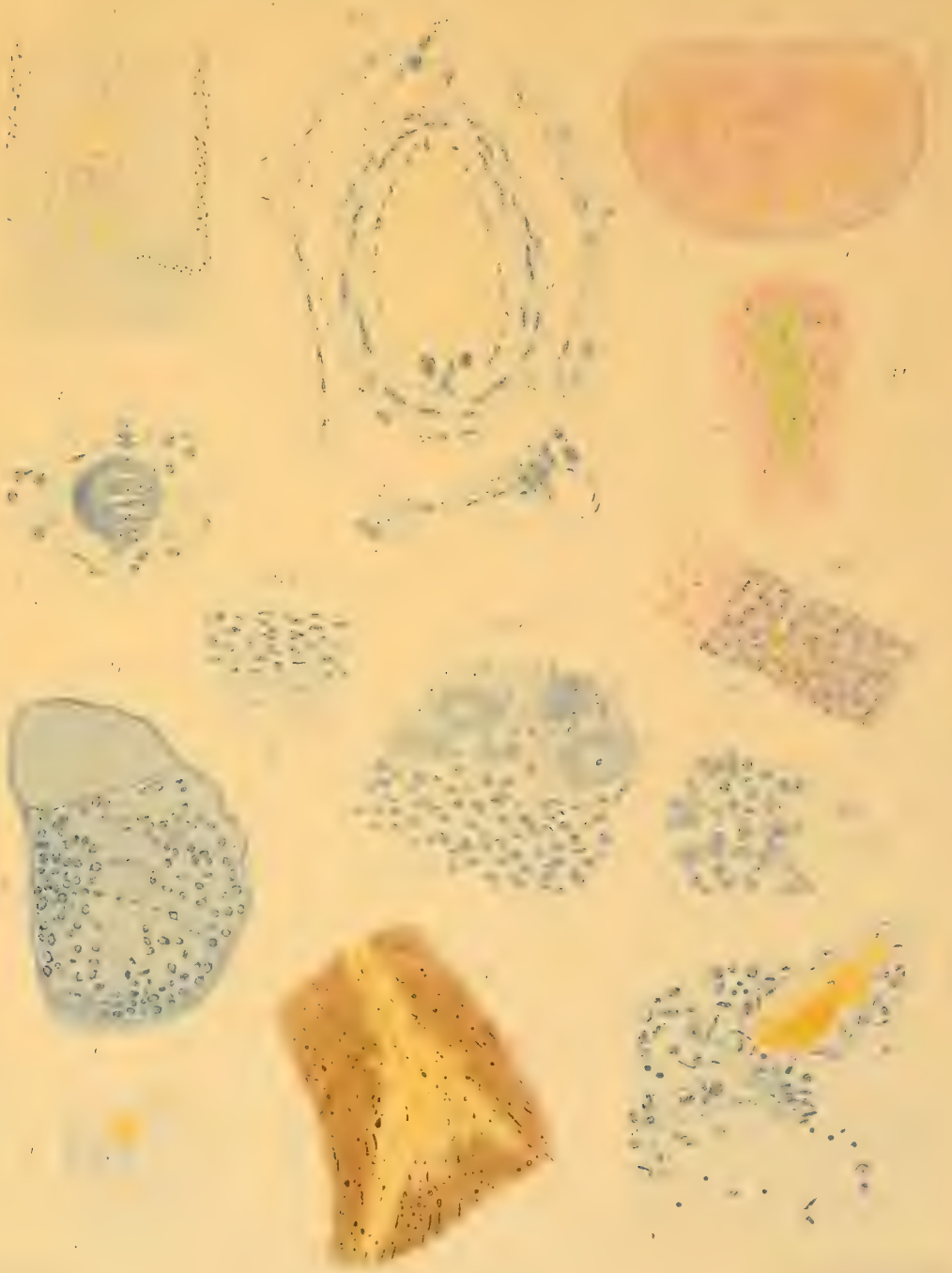
1/1000

Fig. 19.

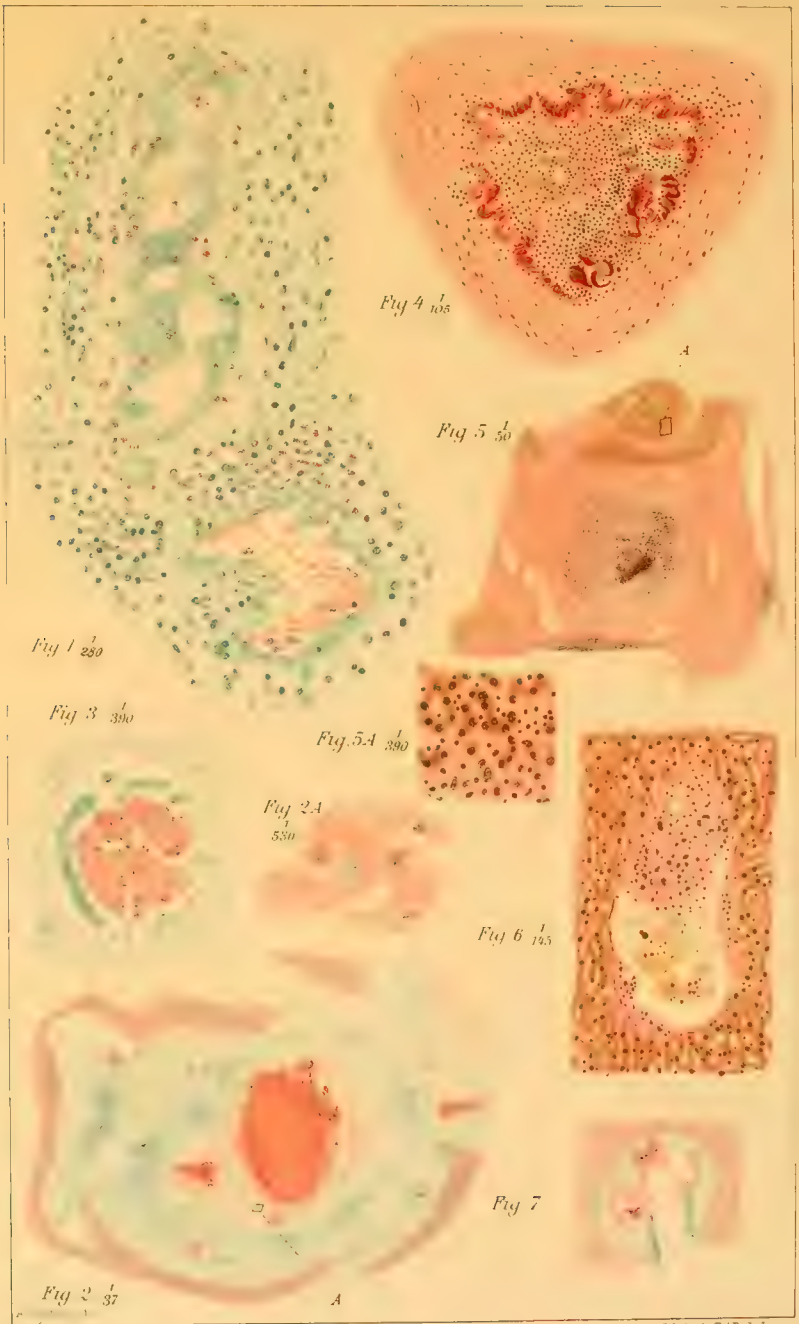


Ahlberg del.

Ehrnrooth.



Ehrnrooth.



Björksten.

Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig

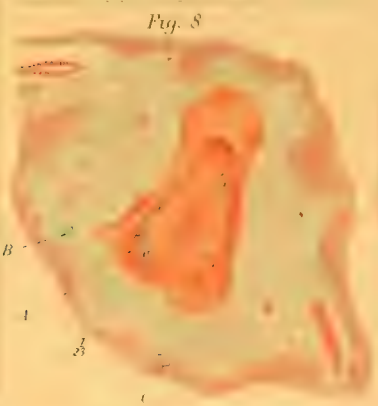


Fig. 8

Fig. 9

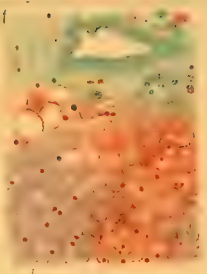


Fig. 10 A

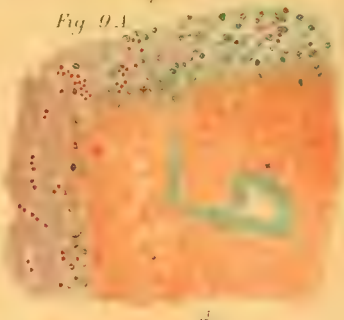


Fig. 9 A

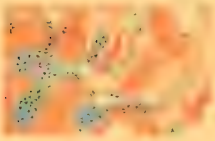


Fig. 8 A.

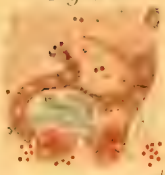


Fig. 8 C

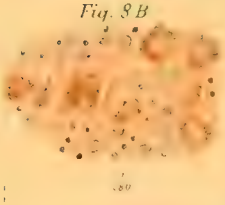


Fig. 8 B

Fig. 11

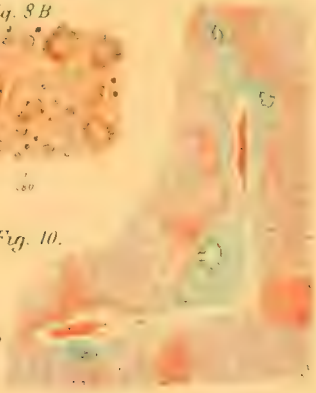


Fig. 10.

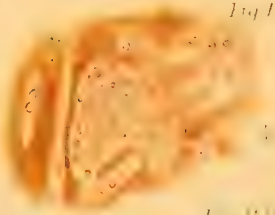


Fig. 11 A

Fig. 12.

Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15

Björksten.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Fig 1

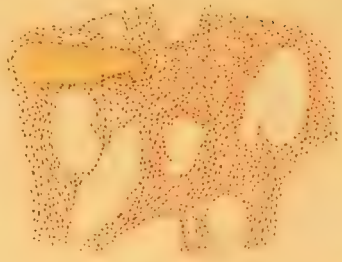


Fig 2.

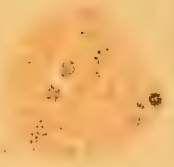


Fig. 3.

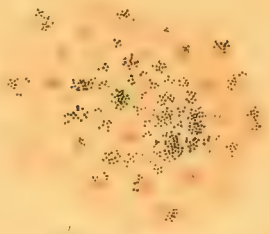


Fig 5.

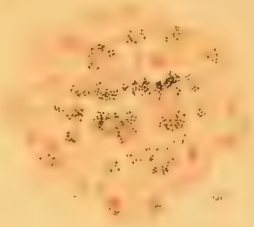


Fig 4

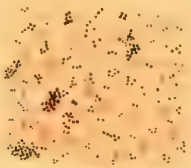


Fig 7

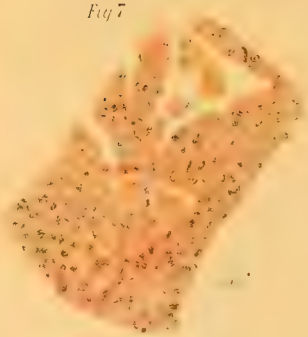
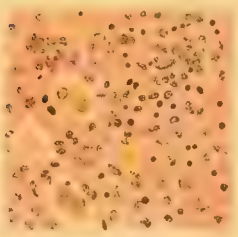


Fig 6

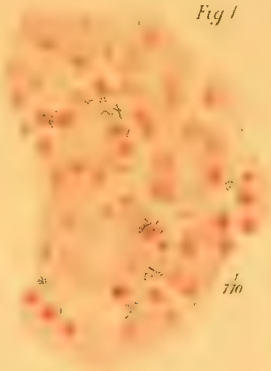
Fig 8



J. Sillfvast

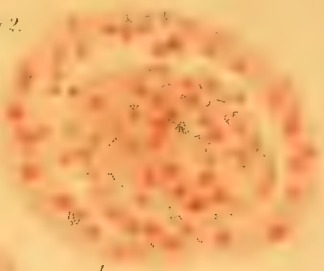
Lith. Anst. v. E. A. Funke

Fig. 1



1/10

Fig. 2.

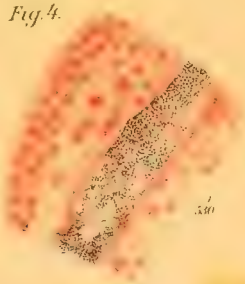


1/10

Fig. 3

1/10

Fig. 4.

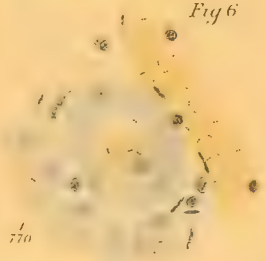


1/30

Fig. 5.

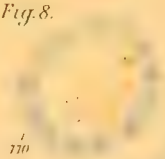
1/10

Fig. 6



1/10

Fig. 8.

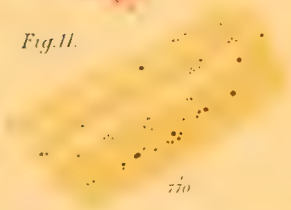


1/10

Fig. 10.

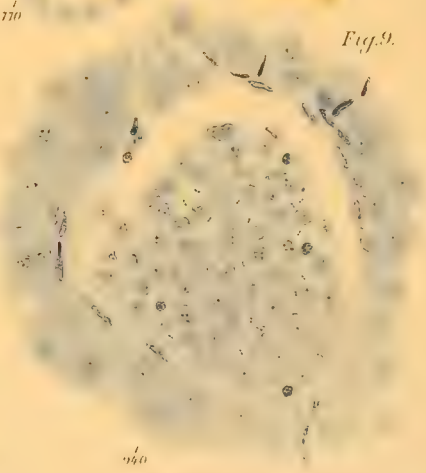
1/30

Fig. 11.



1/10

Fig. 9.



1/40

Fig. 7.

1/10

Fig. 12

$\frac{1}{770}$

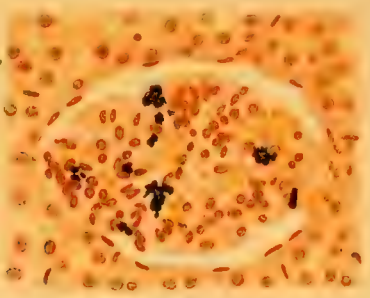


Fig. 13.

$\frac{1}{770}$

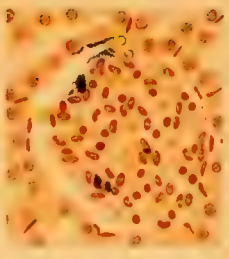


Fig. 15

$\frac{1}{125}$

a

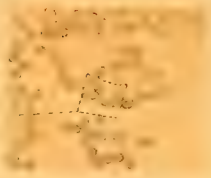


Fig. 14.

$\frac{1}{200}$

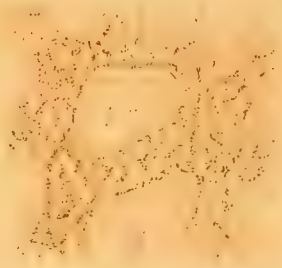


Fig. 15a

$\frac{1}{770}$

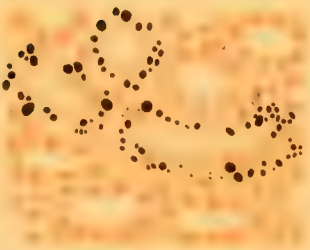


Fig. 17

$\frac{1}{770}$

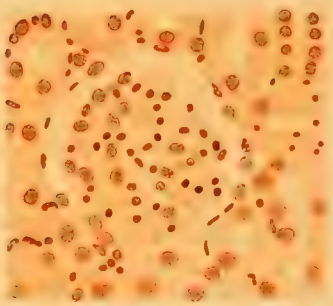


Fig. 16

$\frac{1}{770}$

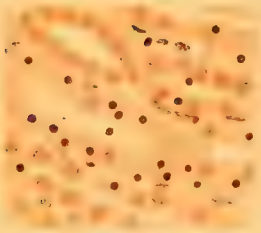
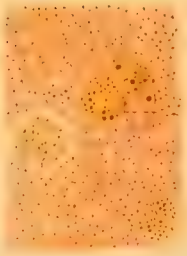


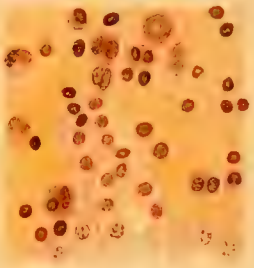
Fig. 19



x

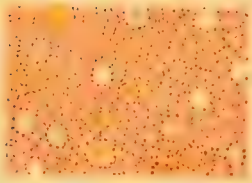
$\frac{1}{220}$

Fig. 19 x



$\frac{1}{770}$

Fig. 18



$\frac{1}{200}$

Lilyeroos del

Streng.

Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig

OBS.

Aus Versehen sind die zum ersten Aufsatze gehörigen Figuren 23, 23_x, 23_y, 24, 24_x und 24_y, auf Tafel VI gedruckt.

ACTA

SOCIETATIS SCIENTIARUM

FENNICÆ.

TOMUS XXX.

HELSINGFORSIÆ.
Ex officina typographica Societatis litterariæ fennicæ.
MCMII.

TABLE DE MATIÈRE.

Die Wirkung einiger Bakterien und ihrer Toxine auf verschiedene Organe des Körpers. Arbeiten aus dem pathologischen Institute zu Helsingfors (Finnland). Herausgegeben von Prof. Dr. E. A. Homén.

45692

ACTA SOCIETATIS SCIENTIARUM FENNICÆ.
TOM. XXX.

DIE WIRKUNG

EINIGER BAKTERIEN UND IHRER TOXINE

AUF

VERSCHIEDENE ORGANE DES KÖRPERS.

ARBEITEN AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUTE ZU HELSINGFORS (FINNLAND).

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. DR. E. A. HOMÉN.

Inhaltsübersicht.

Homén, Prof., E. A., Vorwort I

Abtheilung 1.

I. Homén, Prof., E. A., Die Wirkung einiger Bakterien und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark. Mit Tafel I, II 1

II. Ehrnrooth, Dr., Ernst, Trauma als beförnderndes Moment bei den, durch einige Bakterien (resp. ihre Toxine) hervorgerufenen Veränderungen im Gehirn. Mit Tafel III—VI 101

III. Björkstén, Dr., Max, Die Einwirkung einiger Bakterien und ihrer Toxine auf die Leber. Mit Tafel VII, VIII, IX 209

IV. Björkstén, Dr., Max, Die Einwirkung der Staphylokokken und ihrer Toxine auf die Muskeln. (Vorläufige Mitteilung.) Mit Tafel IX . 295

Abtheilung 2.

V. Streng, Dr., Osw., Die Einwirkung gewisser Bakterien und ihrer Toxine auf die Nieren und die Ausscheidung dieser Bakterien durch dieselben. Mit Tafel XI, XII 1

VI. Silfvast, Dr., J., Die Wirkung der Staphylokokken auf die Lungen. Mit Tafel X 171

VII. Streng, Dr., Osw., Experimentelle Untersuchungen über die durch Bakterientoxine hervorgerufenen Kakexien. (Vorläufige Mitteilung) . . 207

OBS.

Aus Versehen finden sich die Figuren 23, 23_x, 23_y, 24, 24_x und 24_y, auf Tafel VI.

Vorwort

von Prof. D:r E. A. Homén.

Mit dieser Publication wird eine während beinahe 8 Jahren betriebene, wenn auch zeitweise unterbrochene Arbeit zu einem gewissen Schluss gebracht. Die Vorarbeiten zu diesen Untersuchungen unternahm ich nämlich schon im Herbst 1894, und im Frühjahre 1895 fing ich an die Wirkung der Streptokokken auf das Nervensystem systematisch zu studieren.

Nachdem es gelungen war die Ausbreitungswege im Nervensystem der für diese Untersuchungen gebrauchten Streptokokken, deren Virulenz durch viele Tierpassagen stark gesteigert worden war, sowie die Wirkungen derselben resp. ihrer in loco im lebenden Gewebe producierten Toxine auf dieses System, in grossen Zügen zu konstatieren, machten wir es uns zur Aufgabe zu erforschen, ob dieselbe Wirkung mit den von diesen Streptokokken vorher bereiteten und auf gleiche Weise in einen Nerv oder in das Rückenmark eingespritzten Toxinen zu erzielen waren.

Den toxicologischen Teil dieser Aufgabe übernahm anfangs Prof. Laitinen, und wurden seit dem Herbst 1895 bis zum Jahr 1897 unsere Untersuchungen mit lebenden Streptokokken und mit Toxinen vollständig parallel getrieben.

Hierbei zeigte es sich bald, dass es von grossem Interesse gewesen wäre auch andere Organe des Körpers auf dieselbe Weise vergleichend zu studieren. Ermöglicht wurde die Arbeit in dem jetzigen Umfange nur dadurch, dass jüngere, interessirte Mitarbeiter je ein Organ zur Untersuchung übernahmen.

Die bis zum Jahre 1898 gewonnenen Resultate mit Streptococcus und dessen Toxinen sind in den „Beiträgen zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie“ Bd. XXV veröffentlicht worden, von welchen das erste

Heft von dem Herrn Geheimrat Prof. Ziegler freundlichst für diese Arbeit aus unserem Pathologischen Institut zur Verfügung gestellt wurde. Die Untersuchungen sind seitdem teilweise noch mit Streptococcus, jedoch hauptsächlich mit anderen Bakterien, fortgesetzt worden.

In Anbetracht jedoch der grossen Schwierigkeiten die toxischen Stoffe der Bakterien zu isolieren, aber besonders weil die resp. Toxine sehr complicierte und so labile Verbindungen sind, dass die Aussicht, sie rein zu gewinnen klein ist und dass bei allen gebräuchlichen Darstellungsmethoden die Gefahr vorliegt, nicht nur die ursprünglichen Giftstoffe, sondern eher deren Derivate, nebst anderen Kunstprodukten zu erhalten, haben wir es vorgezogen für den toxicologischen Teil der vorliegenden Untersuchungen hauptsächlich Filtrate der resp. Bouillonkulturen verschiedenen Alters zu benutzen, obwohl man durch die Filtration selbstverständlich nicht die in den Bakterienleibern noch befindlichen und auch nicht alle die von den Bakterien producierten, in resp. Kulturflüssigkeiten vorkommenden, toxischen Stoffe erhalten kann. Aber das, was man durch die Filtration bekommt ist jedenfalls ein sozusagen reines Naturprodukt; wenn es auch wahrscheinlich nicht vollständig den im lebenden Gewebe gebildeten bakteriellen Stoffen gleichzustellen ist.

Wie schon im Vorwort der obengenannten Arbeit über den Streptococcus hervorgehoben worden ist, haben wir auch bei diesen Untersuchungen versucht, soweit möglich, zuerst auf das Organ direct einzuwirken, um dadurch eine Art von Maasstab zur Beurteilung der weniger directen Einwirkungen zu erhalten und bei der Anordnung der Versuche im Allgemeinen darnach gestrebt, die in der menschlichen Pathologie vorkommenden Verhältnisse soviel wie möglich nachzuahmen.

In dem ersten Aufsatze der vorliegenden Publication haben wir erstrebt, nach Möglichkeit, eine experimentelle Basis zur Ergründung gewisser auch bei dem Menschen, sowohl im peripheren als im centralen Nervensystem häufig vorkommenden infectiös-toxischen Processe zu legen, sowie den Anfang, und den weiteren Verlauf dieser Processe näher zu erforschen. Der zweite Aufsatz beabsichtigt — auch mit Ausnutzung der Erfahrungen sowohl der experimentellen als der menschlichen Pathologie, als auch auf Grund von Sectionsfällen aus dem hiesigen Pathologischen Institut — die Bedeutung des Traumas als infectionsbefördernes Moment, auch was das Gehirn betrifft, auf experimentellem Wege festzustellen, sowie die durch variirende Kombination von Trauma und Infection entstehenden Processe näher zu verfolgen und zu studieren. Wie bei den Untersuchungen über die Wirkung des Streptococcus und der Toxine desselben, im ersten Teil dieser Arbeit, wurde auch hier bei dem Leberstudium, das

Hauptgewicht auf die, nach einer von dem betr. Verfasser erfundenen Methode hervorgerufene biliäre Infection gelegt. Beim Lungenstudium wieder wurde die Infection hauptsächlich durch die Luftwege, bisweilen unter Anwendung von Hülfsmomenten, wie z. B. Abkühlung, hervorgerufen.

Bei den Nierenuntersuchungen ist eine specielle Aufmerksamkeit der alten Streitfrage über die Permeabilität der Nieren für Bakterien gewidmet worden. Zu dem Zwecke wurde die kulturelle Untersuchung der, in der Regel gesammten, in der Blase enthaltenen Urinquantität immer intim mit einer genauen histologischen Untersuchung der Nieren kombiniert, und dies nicht nur in einem sozusagen Endstadium, als die Tiere schon spontan gestorben waren, sondern auch sowohl vor als während der Bakterienelimination. Hierbei ist es natürlich nötig gewesen, immer das Tier vor jeder Kulturanlegung zu töten, was wieder eine grosse Anzahl Versuchsserien, mit Variation der Versuchsbedingungen, erfordert hat. Bei den Toxin-, resp. Filtratinjectionen sind die histologischen Veränderungen komparativ mit den eben genannten Veränderungen studiert worden.

Die Aufsätze IV und VII sind nur als vorläufige Mitteilungen publiciert worden; dass sie jedoch, trotz einer ganz fragmentarischen Form in dieser Publication mitgenommen sind, hängt davon ab, dass wir zu einem bestimmten Zeitpunkt mit dieser Arbeit fertig werden wollten.

Die Bakterien, welche für diese Arbeit gebraucht wurden, sind: Staphylococcus pyogenes aureus, Diplococcus pneumoniae, Bacterium Coli, Typhusbacillus und eine Proteusart. Jedoch sind alle diese Bakterien für jede der speciellen Untersuchungen, mit Ausnahme der im ersten Aufsatze beschriebenen, nicht in Anwendung gekommen; auch Versuche mit den resp. Filtraten sind nicht immer gemacht worden. Für die Aufsätze II, III und V ist ausserdem noch der Streptococcus angewandt worden, und für den Aufsatz V auch B. prodigiosus.

Für diese Arbeit sind im Ganzen etwas mehr als 1,000 Kaninchen verbraucht worden. Dass eine so grosse Anzahl Tiere erforderlich gewesen ist, findet darin seine Erklärung, dass wir, nach Möglichkeit, nicht nur den Anfang der resp. Processe näher zu studieren, sondern auch die weitere Entwickelung derselben, sowie das Verhalten der Bakterien dabei, durch systematisch angelegte Versuchsserien, mit vielen Variationen der Versuchsbedingungen, wodurch mögliche Fehlerquellen ja am besten eliminiert werden können, Schritt für Schritt zu verfolgen, und auf diese Weise die Gesetze für diese Processe möglichst zu ergründen strebten. Hierbei sind wir uns sehr wohl bewusst, dass es nicht nur von grossem Interesse, sondern auch nötig gewesen

wäre, unsere Untersuchungen in vieler Hinsicht, z. B. mit mehreren Kulturstämmen derselben Bakterienart und mit Kulturen von noch bedeutenderen Variationen in der Virulenz und unter noch grösserem Wechsel der Versuchsbedingungen, als es geschehen ist, zu erweitern und zu vervollständigen. Dieses war aber leider nicht möglich, weil um auch bei diesen neuen Versuchen das aufgestellte Program, nämlich: möglichst vollständige Serien um dadurch möglichst zuverlässige Resultate zu erhalten, durchführen zu können, mehr Zeit, Arbeitskräfte und Versuchstiere, als uns zur Verfügung stand, nötig gewesen wäre. Manche der in einzelnen Punkten erhaltenen Resultate betrachten wir auch nur als eine Anregung zu künftigen Forschungen.

Um nicht den für diese Publication, uns bewilligten Raum allzuviel zu überschreiten, haben wir die historischen Daten meistens nur in grösster Kürze berührt, bisweilen sogar ganz weggelassen. Aus derselben Ursache sind wir auch gezwungen gewesen, nur ganz wenig oder garnicht an dieser Stelle auf die Beziehungen einzugehen, welche die vorliegenden Untersuchungen mit den in der menschlichen Pathologie so häufig vorkommenden infectiös-toxischen Processe haben, welche Processe aber beim Menschen meistens nicht Schritt für Schritt verfolgt und systematisch studiert werden können, und deshalb ihre nötige Erklärung und Beleuchtung durch konsequent und serienweise durchgeführte Tierversuche erfordern.

Schliesslich benutze ich an dieser Stelle die Gelegenheit der *Finnländischen Societät der Wissenschaften*, meinen Dank auszusprechen für das grosse Entgegenkommen, einen ganzen Tome ihrer Publicationen für diese Arbeiten aus dem hiesigen Pathologischen Institut zur Verfügung zu stellen.

Auch sei es mir gestattet Herrn *Vice-Kanzler* und Herrn *Rektor* der *Universität* sowie dem *Consistorium* meine Dankbarkeit zu bezeugen, für die reichliche Unterstützung dieser kostspieligen Untersuchungen, mit Mitteln aus den zur ihrer Disposition gestellten Fonden; nur dadurch ist es uns ermöglicht worden dieselben in dem vorliegenden Umfange durchzuführen.

Helsingfors, Juni 1902.

I.

Die Wirkung einiger Bakterien und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark

von

Professor E. A. Homén.

Helsingfors (Finnland).

Hierzu Tafel I, II a, II b.

In einer früheren, im Jahre 1899 erschienenen, Publication [1]) habe ich in Gemeinschaft mit Prof. Laitinen, das obengenannte Thema, mit Hinsicht auf den Streptococcus und seine Toxine behandelt. Die vorliegende Arbeit, in welcher die Wirkung einiger anderen Bakterien zum Gegenstande des Studiums gemacht worden, ist als eine directe Fortsetzung jener Untersuchungen zu betrachten, so dass ich oft Gelegenheit haben werde auf dieselben hinzuweisen. Um auch hier das Nervensystem, so zu sagen, direct anzugreifen und genauer die Ausbreitungswege, sowie die Wirkungen der Bakterien, wie auch die erste Entstehung und weitere Entwickelung der erwarteten Läsionen studieren zu können, wurden die Bakterien, resp. ihre Toxine, nach der von mir daselbst geschilderten Methode unmittelbar in einen Nerv oder in das Rückenmark eingespritzt. Für die Bakterien wurde gewöhnlich eine Bouillonkultur, die 15—24 Stunden im Brütofen gestanden hatte, bisweilen auch eine

[1]) Homén und Laitinen: Die Wirkung von Streptokokken und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Band XXV. Heft I. Diese Arbeit war schon im Juli 1897 druckfertig, obgleich sie aus speciellen Gründen erst Anfang 1899 veröffentlicht wurde. — Eine vorläufige Mitteilung der Resultate dieser Arbeit wurde schon d. 21 März 1896 in der Sitzung der Gesellschaft der Finnländischen Aerzte und den 23:ten Mai 1896 in der „Société de Biologie“ in Paris gegeben.

Aufschwemmung einer Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung oder in Bouillon verwendet; einige Versuche wurden auch, des Vergleiches wegen, mit älteren, bis 12 Tage alten, Bouillonkulturen gemacht.

Wie schon im Vorwort erwähnt ist, wurden behufs Studiums der Toxinwirkung nur einfache Filtrate der betreffenden Bouillonkulturen von verschiedenem Alter gebraucht, und sei hier auf die an selber Stelle hinsichtlich dieses Punktes geäusserte Reservation verwiesen.

Auch hier geschah die Injection in einen der Nervi ischiadici und wurde derselbe auf gleiche Weise unmittelbar oberhalb des Knies eines Kaninchens, unter Beobachtung aller antiseptischen Cautelen freipräparirt und leicht gehoben, worauf eine feine sterilisierte Spitze einer Pravazspritze in den Nerv, möglichst genau in die Hauptnervenbündel, eingestochen und gerade so viel von der Kulturflüssigkeit resp. von dem Filtrat injiciert wurde, dass sich eine eben bemerkbare Anschwellung an der geimpften Stelle des Nervs bildete [1]). Die Wunde wurde gleich nach der Injection, oft auch vor derselben, mit Carbol- oder Lysollösung ausgespült, um wenigstens in gewissem Masse der Infection der den Nerv umgebenden Partieen vorzubeugen, und darauf vernäht.

In den Fällen wieder, wo die Bakterien direct in's Rückenmark eingeführt wurden, öffnete man bisweilen den Rückgratskanal, die Spitze wurde ins Rückenmark eingestochen und ein möglichst kleiner Tropfen von der Kultur eingespritzt; bisweilen wurde, um die grosse Läsion zu vermeiden, die Haut in der Lumbalregion sterilisiert, gut über die Wirbel ausgespannt und die Spritze zwischen zwei Dornfortsätze eingestochen, bis man die Empfindung hatte mit der Spitze gerade im Rückenmark zu sein, wobei das narkotisierte Tier eine Zuckung machte; darauf erfolgte die Einspritzung. Die Tiere waren bei allen Injectionen mit Aether narkotisiert.

Der Kontrolle wegen wurde bisweilen gleichzeitig eine halbe Spritze derselben Bouillon unter die Haut eines anderen Kaninchens eingespritzt; diese starben nur in einem Teil der Fälle und dann in der Regel später, als das Tier, in dessen Nerv die Einspritzung gemacht war.

Zu diesen Untersuchungen sind folgende Bakterien verwendet worden: *Staphylococcus pyogenes aureus, Diplococcus pneumoniæ, Bacterium coli, Typhusbacillus* und ein für *Proteus* gehaltener *Bacillus.*

Da die gebrauchten Bakterien bei den Kaninchen im Anfang meistens eine für unsere Versuche relativ zu geringe Reaktion hervorriefen, wurde

[1]) Durch Kontrollversuche, in welchen die Tiere unmittelbar nach der Injection getötet wurden, war constatiert worden, dass die Bakterien bei einer solchen Einspritzung höchstens 1—2 cm aufwärts in den Nerv eindringen.

ihre Virulenz dann dadurch gesteigert, dass die zuerst eingeimpften Tiere nach einem oder einigen Tagen getötet und von der eingespritzten Stelle die resp. Bakterien reincultiviert wurden, gewöhnlich in Glycerin-Agar und dann in Bouillon [1]), um dann wieder in neue Versuchstiere eingespritzt zu werden. Zu demselben Zweck wurden auch bisweilen grosse Dosen der Kulturflüssigkeit in's Peritoneum oder intravenös injiciert, und dann von dem Blute Kulturen angelegt. Unter den verschiedenen Kunstgriffen, die bisweilen angewandt wurden um die Tiere der Infection unterliegen zu lassen, ist als die wirksamste die Methode hervorzuheben, die Tiere bald nach der Injection und ferner jeden Tag $^1/_2$ bis 1 Stunde einer niedrigen Temperatur (etwas unter 0 °) auszusetzen; sowie die Methode, die Tiere einige Zeit vor der Injection hungern zu lassen, bis sie etwa 25—30 Procent ihres Gewichtes verloren hatten. — Auf diese Weise erhielt man früher oder später Kulturen von dem nötigen Virulenzgrade.

Wie bei den Versuchen mit Streptococcus, wurden auch hierbei die Tiere täglich gewogen und Morgens und Abends, bisweilen auch öfter am Tage, die Temperatur gemessen; es wurde auch notiert, ob Diarrhoe vorkam oder nicht; auch wurden die Motilität, besonders des inficierten Beins, und der Allgemeinzustand beachtet. Bei der Motilitätsprüfung beobachtete man den Gang, die Wiederstandskraft des Beines bei passiven Bewegungen und auch wie sich das Tier auf die Hinterbeine, resp. auf das inficierte Bein oder den Fuss beim Aufheben des Vorderkörpers, stützte. 40 ° oder mehr haben wir als Fieber betrachtet; die Normaltemperatur des Kaninchens variert ungefähr zwischen 38,5 ° und 39,5 °.

Versuche mit Staphylococcus pyogenes aureus.

Unter den ersten Forschern, die sich experimentel mit der Einwirkung des Staphylococcus auf das Nervensystem, allerdings nur nach Injection der Kulturen in die venösen Blutgefässe, beschäftigt haben, sind zu nennen Gilbert und Lion [2]), 1891, welche durch intravenöse Injectionen von Staphylococcus

[1]) Die Bouillon (500 Fl. 1000 W) enthielt: Pepton 2—3 %, Glycerin 2 %, Kochsalz 0,3 %. Der Agar enthielt: Agar 1,5 %, Pepton 2—3 %, Glycerin 4—6 %.

[2]) Gilbert und Lion: Des paralysies infectieuses expérimentales. Gazette Hebdomadaire de médecine et de Chirurgie. 1891. N:o 23, p. 271.

aureus bei Kaninchen Paralysen hervorrufen konnten, ohne doch bei der Section und bei der mikroskopischen Untersuchung anatomische Veränderungen im Nervensystem nachweisen zu können.

Von den späteren Experimentatoren seien genannt Thoinot und Masselin [1]), die nach intravenöser Injection mit Staphylococcus, von 19 Kaninchen bei 7 Paralysen nebst Kachexie sich entwickeln sahen, wovon 6 letal endeten, 4—48 Tage nach Infection, und bei der später darauffolgenden mikroskopischen Untersuchung Veränderungen, jedoch meistens geringgradige, sowohl in der grauen als weissen Substanz des Rückenmarks gezeigt haben sollen: kleinere und grössere Alterationen der Nervenzellen, besonders der Vorderhornzellen, oft Anschwellungen und Destructionen einzelner Achsencylinder, oft auch der Myelinscheide; ausnahmsweise kleine perivasculäre Hämorrhagien. Bakterien im Rückenmark sollen auch einige Mal kulturell nachgewiesen worden sein. Auch Lebon [2]), sah nach ähnlichen Infectionen, von 12 Kaninchen bei 4 Paralysen, 7—20 Tage nach der Infection und Tod in kachectischem Zustande eintreten; bei der mikroskopischen Untersuchung fand er Alterationen der Nervenzellen sowie starke Blutfülle nebst kleinere Hämorrhagien in der grauen Substanz, und in einem der Fälle ausserdem einen kleinen Erweichungsherd im Lendenteil.

Weiter seien von den Untersuchungen der letzten Zeit, die von Hoche (1899) und Marinesco (1900), hervorgehoben. Im Anschluss an seine Experimentellen Untersuchungen mit aseptischen Embolien machte Hoche [3]) Injectionen in die arterielle Blutbahn bei Hunden und Kaninchen auch von Aufschwemmungen und Bouillonkulturen von Staphylococcus aureus, Pneumococcus und Bacterium Coli und gelang es ihm, wenn er nämlich diese Injectionen, namentlich von Staphylococcus und Colibacillus, mit solchen von Embolieerzeugenden Elementen (Lycopodiumkörner, Maisstärke, etc.) combinierte, Erweichungs- und Entzündungsherde im Rückenmark hervorzurufen. — In Verbindung mit seinen Untersuchungen am menschlichen Material hat Marinesco [4]) auch Tierversuche (bei Hunden und Kaninchen) mit verschiedenen Bakterien (Streptococcus, Staphylococcus, Pneumococcus, Typhusbacillus, Bacterium coli,

---

[1]) Thoinot und Masselin: Contribution à l'étude des localisations médullaires dans les maladies infectieuses. Deux Maladies expérimentales à type spinal. Revue de Médecine. 1894. p. 449.

[2]) Lebon: Myélites infectieuses expérimentales. Thèse. Paris 1896.

[3]) Hoche: experimentelle Beiträge zur Pathologie des Rückenmarkes. Arch. f. Psychiatrie. Bd. 32. 1899.

[4]) Marinesco: Nature et traitement de la myélite aiguë. Comptes Rendus de la section de Neurologie du XIIIe Congrès international de médecine. Paris. 1900.

etc.) gemacht, um den myelitischen Process zu studieren. Die Bakterien wurden teils auf dem Blutwege eingeführt, durch Injection in eine Ohrvene oder in ein das Rückenmark direkt versorgendes Gefäss (nach Lamy's Verfahren), teils auf nervösem Wege durch Einimpfung von Bakterien in den Nervus ischiadicus (wie ich es bei meinen schon 1896 vorläufig publicirten Untersuchungen mit Streptococcus gemacht hatte), theils und hauptsächlich durch Einspritzung in den Arachnoidealraum (nach Sicard und Jacob). Das Lamy'sche Verfahren führte hauptsächlich zu Polyomyelitis-ähnlichen Processen, die Injectionen in den Nerv zu meningomyelitischen Veränderungen, stärker auf der dem geimpften Nerv entsprechenden Seite, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen meiner Streptococcusuntersuchungen, während das letztgenannte Verfahren vorzugsweise bedeutende meningitische und myelitische Veränderungen, am meisten an der Injectionsstelle, hervorruft. — Das Auftreten der Veränderungen konnte durch Abkühlung der Wirbelsäule und durch lokale Traumen begünstigt werden.

Der von mir, hier (wie auch zu den übrigen Versuchen dieser Arbeit) angewandte Staphylococcus aureus stammte aus einem Panaritium, welches in der hiesigen chirurgischen Poliklinik im September 1897, von Dr. Faltin geöffnet wurde.

Sowohl in seinen morphologischen Eigenschaften, wie auch in seinem Verhalten und Wachstum in und auf verschiedenen Nährmedien, zeigte er nichts von dem, für die genannte Staphylococcus-Art Charakteristischen, Abweichendes.

Die Wirkung der eingespritzten Kulturen auf die Tiere war gleich vom Anfang an relativ gross, indem nämlich die Tiere bisweilen nach einigen Tagen starben und auch eine relativ grosse lokale Reaktion zeigten, d. h. ein wenig graues, käsig-fibrinöses oder käsig-eitriges Exsudat in der Einspritzungsgegend um den Nerv herum, welcher etwas geschwollen und grau oder leicht grau-gelblich gefärbt war.

Durch Überimpfung vom Tier zu Tier, unter Einschiebung von Reinkulturen, wurde die Virulenz allmählich noch gesteigert, so dass die Tiere oft in einigen Tagen oder sogar in 24 Stunden starben, und bisweilen ausgebreitetes käsig-eitriges Exsudat, sowie stärkere Anschwellung und mehr grau-gelbliche Verfärbung des Nervs zeigten.

Zu den Versuchen mit Bakterien-Einspritzung in den Nerv wurden 41 Kaninchen benutzt.

N:o 1.

Um einen möglichst vollständigen Ueberblick des Processes und seiner Entwickelung zu bekommen, wurde in den Fällen, in denen die Tiere nicht spontan starben, dieselben in bestimmten Intervallen, mittelst Decapitation, Schlag oder Stich in die Nackengegend, oder durch Aether (besonders wenn die Tiere schon in Agonie waren) etc., getötet, um gleichsam die Lücken in der Serie auszufüllen.

Die Gewichtsabnahme hat in den ersten 24 Stunden nach der Einspritzung oft 100—200 gram betragen, wobei doch auch ein klein wenig auf Rechnung der Narkotisierung kommen kann. Das Gewicht hat in dem weiteren Verlaufe gewöhnlich noch stetig abgenommen, obgleich in geringerem Grade und meistens ohne dass vor dem Ableben der Tiere höhere Grade der Abmagerung, vorgekommen wären. Nach einem im Anschluss an die Injection zuerst gewöhnlich stattfindenden Temperaturfall, die oft einige Grade betrug, bisweilen viele Stunden andauerte und wohl teilweise durch die Aethernarcose bedingt war, trat in der Regel eine Temperatursteigerung ein, manchmal bis auf 41 °. So z. B. hatten die am Vormittage inficierten Tiere oft schon am Abend, (die Temp. wurde gewöhnlich zwischen 6 und 7 Uhr nachmittags gemessen) Fieber, häufig erst am folgenden Tage, ausnahmsweise sogar später. Doch kamen auch Fälle vor, wo sich keine nennenswerte Temperatursteigerung einstellte. — Die Temperatursteigerung hielt oft einige Tage an, bisweilen auch viel länger, doch mit längeren oder kürzeren Intervallen, wenn nämlich der Tod nicht früher eintrat; dann und wann sind auch im späteren Verlaufe, gewöhnlich kurzdauernde, Temperatursteigerungen vorgekommen. — Doch ist die Temperatursteigerung hier im allgemeinen weniger intensiv und ausdauernd, tritt gewöhnlich auch nicht so früh ein, wie nach Streptococcusinfection.

Vor dem Tode, zuweilen mehr als 24 Stunden vor demselben, stellte sich in der Regel ein oft sehr starker Temperaturfall ein (siehe die Versuche).

Nur in einigen Fällen bemerkte man eine, meistens bald vorübergehende Diarrhoe, sowie bisweilen einige Zeit vor dem Tode, eine auffallende Dyspnoe.

Die Bewegungsfähigkeit des Beines, an welchem die Einspritzung vorgenommen worden, ist gleich nach der Operation stark gestört; diese Störung nimmt bisweilen bis zum Tode zu, besonders wenn derselbe binnen einigen Tagen eintritt; gewöhnlich findet doch zuerst eine Besserung der Bewegungsstörung statt, zuweilen bis zur scheinbar vollständigen Herstellung in den Fällen, wo das Tier die Einimpfung relativ gut vertragen hat; meistens ist aber die Besserung nach einem oder einigen Tagen, von einer, zuweilen beinahe bis zur teilweise vollständigen Unbrauchbarkeit des Beines, welches dabei oft auch stark abgemagert ist, fortschreitenden Verschlimmerung gefolgt.

Schon bei den, 24 Stunden nach der Infection gestorbenen, oder getöteten Tieren, kann man, trotz der bei der Einimpfung vorgenommenen antiseptischen Cautelen, neben Blutüberfüllung eine beginnende graue, fibrinöse oder fibrinöseitrige Exsudation in der Wunde um den Nerv herum konstatieren, und nach 2—3 Tagen ist meistens ein wenig käsigeitriges Exsudat dort zu finden, welches gewöhnlich in den späteren Fällen noch reichlicher vorhanden ist, bisweilen eine bedeutende Ausbreitung gewinnend, von der Wundstelle aus sich unter der Haut über einen grossen Teil des Beines, ausnahmsweise auch des angrenzenden Teiles des Rückens sich erstreckend. — Der inficierte Nerv zeigt schon nach 24 Stunden Injection, Anschwellung und leicht grauweisse Färbung, aber vorzugsweise in der Injectionsgegend und etwas oberhalb derselben; in den nächtsfolgenden Tagen nehmen alle diese Veränderungen noch mehr zu, ohne dass doch die Anschwellung gewöhnlich denselben hohen Grad wie bei Streptococcus-Infection erreicht. Besonders sind die Veränderungen hier meistens nicht so relativ gleichmässig über den ganzen Nerv verteilt, wie bei letztgenannter Infection, sondern am meisten in- und etwas oberhalb der Injectionsgegend ausgesprochen und von hier, sowohl auf-, als insbesondere abwärts, bedeutend abnehmend. Speciell nach Einspritzung der, durch viele Kaninchenpassagen, stärker virulent gewordenen Culturen, hat der Nerv in der stark angeschwollenen Partie schon eine leicht graugelbliche Farbe angenommen. — Nach ein bis zwei Wochen hat dieser gelbliche Farbenton, gewöhnlich noch etwas mehr zugenommen, aber die Injection ist vermindert oder verschwunden; in einigen Fällen ist um diese Zeit die Anschwellung des Nervs mit Ausnahme des obersten Teiles desselben und der Partie unterhalb der Einspritzungsstelle, sehr stark (3—4 Mal des normalen Volumens) gewesen.

In den, nach ein oder zwei Monaten gestorbenen oder getöteten Fällen (ältere standen nicht zu meiner Verfügung), wo die Infection gleich von Anfang an relativ leicht gewesen ist, findet man meistens, ausser mehr oder weniger käsigen, eingetrockneten Exsudat in der Wundgegend, den Nerv nur leicht oder garnicht geschwollen, — in einem etwas über 2 Monate alten, an Pneumonie gestorbenen Falle, sogar verschmälert, (s. Versuch VI) — und leicht grauweiss gefärbt, sowie mit den umgebenden Partien, eigentlich nur in der Injectionsgegend, verwachsen.

In dem anderen, nicht inficierten Nervus ischiadicus, waren keine makroskopische Veränderungen anzutreffen; auch nicht im Rückenmark.

Von den inneren Organen zeigte die Milz bisweilen leichte Anschwellung und etwas dunklere Farbe. Blutfülle war auch in den übrigen Organen, besonders in der Leber, zuweilen zu konstatieren. Ein paar Mal war das Pe-

ritoneum sehr feucht — und in der Bauchhöhle unbedeutend seröse Flüssigkeit — einmal mit fibrinös-eitrigem Belag.

In einigen Fällen waren pneumonische Herde vorhanden, wenigstens in einem Falle wurde darin Staphylococcus kulturell nachgewiesen.

In einem Falle waren gelbliche Flecke auf dem Herzen vorhanden (s. Versuch III).

Einige Mal war das inficierte Bein oedematös geschwollen; in den älteren Fällen waren die Muskeln an der Hinterseite des Beines atrophisch.

Mikroskopische Untersuchung.

Zur Härtung der Nerven und des Rückenmarkes ist am meisten Zenker's Flüssigkeit (eine Lösung von Sublimat 5,0 %, doppelt chromsaurem Kali 2,5 %, schwefelsaurem Natrium 1,0 %, Eisessig 5,0) gebraucht, oft in Combination mit Alkoholhärtung, indem der unterste Teil des Rückenmarkes (Lenden- und Sacral-teil) nebst Spinalganglien in 96 % Alcohol, der Nisslfärbung wegen, gelegt wurden.

Auch Härtung in Formol, sowie in Müller'scher Flüssigkeit, insbesondere für Marchi-Färbung, ist bisweilen vorgekommen.

Für die mikroskopische Untersuchung sind hauptsächlich folgende Methoden benutzt; van Gieson, Weigert's oder Weigert-Pal's Markscheiden-Färbung, die Methode mittelst Anilinblau oder Pikrokarmin, *Nissl*färbung, bisweilen auch *Marchi*.

Für den Nachweis der Bakterien in Schnitten hauptsächlich: *Gram* oder *Gram-Weigert* und die Methode mittelst Löffler's Methylenblau.

Die mikroskopischen Veränderungen sind hauptsächlich, in den einige Tage alten Fällen beinahe ausschliesslich, nur auf den inficierten Nerv begrenzt.

Was zuerst den peripheren, d. h. peripherwärts von der Injectionsstelle liegenden Teil betrifft, so nehmen die Veränderungen, von der genannten Stelle ausgehend, etwas abweichund von dem was nach Streptococcusinfection der Fall ist, sehr stark ab; so z. B. sind schon etwa 2 cm peripherwärts, in den relativ dünnen Nervus peroneus und tibialis, in den jüngeren (einige Tage alten) Fällen, meistens nur unbedeutende Veränderungen: Alteration einzelner Nervenfasern sowie geringe Kernvermehrung, sowohl in den Nervenbündeln, als besonders im Epi- und Perineurium, zu konstatieren. In den Wochen alten und noch älteren Fällen sind natürlich immer mehr secundär-degenerative Veränderungen vorhanden.

Bei den, in den ersten Tagen nach der Injection gestorbenen oder getöteten Tieren, findet man in der Injectionsgegend intensive diffuse Veränderungen, sowie bisweilen kleine Blutungen, sowohl im Epi- und Perineurium, als auch in den Nervenbündeln, vorzugsweise in dem Hauptnervenbündel, welches von der Einspritzung gewöhnlich am meisten getroffen ist, und wo man auch die grösste Alteration und Destruction von Nervenfasern antrifft. — Schon nach 24 Stunden und sogar früher, kann man eine bedeutende kleinzellige Infiltration finden, welche nach 2—3 Tagen stellenweise ganz compact ist, sowohl im Epi- und Perineurium wie in den Nervenbündeln, besonders im Hauptbündel, die Nervenfasern ganz verdrängend und zerstörend.

Von der Injectionsgegend centralwärts, je näher man den Spinalganglien kommt, nehmen die Veränderungen, besonders in den jüngeren Fällen, im allgemeinen bedeutend ab, vielleicht noch mehr als nach Streptococcus Infection, aber localisieren sich in den resp. Querschnitten ungefähr auf dieselbe Weise, wie nach letztgenannter Infection; die Kerninfiltration ist hier meistens intensiver, aber Blutungen scheinen seltener zu sein. — Auch nach Staphylococcus-Injection macht sich diese Abnahme der Veränderungen centralwärts, am meisten im Epineurium geltend, so findet man, auch in den älteren Fällen, schon einige cm oberhalb der Injectionsstelle das Epineurium ziemlich frei. — Die Veränderungen sind von hier aufwärts nur in den Nervenbündeln localisiert; je jünger der Fall, um so mehr hauptsächlich nur in den peripheren Teilen der resp. Nervenbündel-Querschnitte, eigentlich nur des Hauptbündels, indem eine solche Verteilung in den eventuell angegriffenen kleinen Nervenbündeln nicht so deutlich zur Geltung kommt. Schon 1 bis 2 cm oberhalb der Injectionsstelle fängt die Localisation der Veränderungen im Querschnitte allmählich an. Die Veränderungen, welche schon einige cm oberhalb der Injectionsstelle gleich am inneren Rande des Perineuriums, teilweise auch in denselben anfangen, schreiten dann im Querschnitte immermehr centralwärts fort, teilweise längs der Septen.

Noch in den 4—6 Tage alten Fällen, findet man meistenteils den centralen Teil des Querschnittes in grösserer oder geringerer Ausdehnung ziemlich frei, oder relativ wenig, teilweise längs der Septen, alteriert (s. Fig. 2). Doch ist die Grenze zwischen den verschiedenen Teilen des Querschnittes in den verschiedenen Fällen etwas wechselnd, bisweilen sehr scharf, bisweilen mehr diffus, besonders in den weniger heftig verlaufenden Fällen, in welchen die Tiere in den ersten Tagen getötet wurden, und wo die Veränderungen auch im allgemeinen weniger ausgesprochen sind. — Die Veränderungen bestehen hauptsächlich in einer starken Kerninfiltration und davon bedingten Verdrängung

und Alteration der Nervenfasern; auch, wenigstens scheinbar, unabhängig von den Kernen findet man Veränderungen der Nervenfasern, die ich diffuse Alteration derselben genannt habe. Diese Veränderungen bestehen darin, dass in den oft angeschwollenen Fasern zuerst die Myelinscheide sich anders als normal gegen die gewöhnlichen Färbemittel verhält; die concentrischen Schichten oder Ringe treten nicht mehr deutlich hervor und es zeigt sich stellenweise ein bröckliger Zerfall; der Achsencylinder ist oft etwas angeschwollen, färbt sich nicht wie gewöhnlich und hebt sich nicht mehr scharf von der umgebenden Myelinscheide ab. Schliesslich bekommt der ganze Nervenfaserquerschnitt ein körniges Aussehen und grenzt sich nicht immer deutlich von den umgebenden Partieen ab.

Noch in den 1—2 Wochen alten Fällen, sei es dass die Tiere spontan starben oder getötet wurden, besonders bei den letzteren, macht sich meistens ein auffallender Unterschied, die Intensität der Veränderungen betreffend, zwischen der Gegend (unmittelbar) oberhalb der Injectionsstelle und derselben unterhalb der Spinalganglien, geltend. Auch in letztgenannter Region sind die Veränderungen relativ mehr gleichmässig über den ganzen Nervenbündelquerschnitt, auch des Hauptbündels, verteilt. — Die Destruction der einzelnen alterierten Fasern ist hier im allgemeinen intensiver, aber die Anzahl der scheinbar intacten Fasern bedeutend grösser, als in den angegriffenen Randzonen der früheren Fälle. Auch die Kerninfiltration ist überhaupt gewöhnlich weniger intensiv; speciell in den Randzonen scheint sogar eine Abnahme oder Zerfall der schon früher vorhandenen Kerne stattgefunden zu haben. Gewöhnlich ist der Hauptnervenbündel am meisten, bisweilen beinahe ausschliesslich angegriffen.

In den Fällen, wo die Tiere 1—2 Monate am Leben geblieben sind, scheinen die Veränderungen im allgemeinen relativ weniger entwickelt zu sein, man findet hier nämlich oft eine relativ grosse Anzahl wohl erhaltener Nervenfasern. — Die Veränderungen, welche auch hier aufwärts abnehmen, bestehen in einer mässigen Vermehrung der Kerne, häuptsächlich des Endoneuriums und der Nervenscheiden, wie besonders an Längsschnitten zu sehen ist, Verdickung des Endoneuriums, Zerfall und Verschwinden, sowie starke Verschmälerung einer grossen Menge von Nervenfasern. Diese Alterationen sind diffus oder mehr fleckenweise über den ganzen Nervenbündelquerschnitt verteilt; aber auch hier kann man, besonders centralwärts, näher den Spinalganglien, oft bemerken, dass der centrale Teil des Querschnittes weniger angegriffen ist (s. die Fig. 3 und 4). An der Injectionsstelle ist oft etwas sklerotische Verdickung und Zellinfiltration um den Nerv herum vorhanden.

Der kleine Nervenzweig, welcher vom oberen Teil des Nervus ischiadicus einwärts abgeht und sich hauptsächlich im Musculus semimembranosus verteilt, ist oft untersucht worden. Im Gegensatz zu dem, was nach Streptococcusinfection der Fall war, sind die Veränderungen hier meistens ganz unbedeutende gewesen. In dem nicht inficierten Nervus ischiadicus sind Veränderungen nicht konstatiert worden, wie es bisweilen nach Streptococcusinjection der Fall war.

Etwa von 4:ten, 5:ten Tage nach der Infection, fängt man meistens an, in den entsprechenden Spinalganglien, namentlich, in den Zellen derselben, oft gewisse, allerdings nur ganz unbedeutende, Veränderungen zu bemerken, welche in den nächsten Wochen gewöhnlich etwas zunehmen. Die Veränderungen bestehen darin, dass im Vergleich mit den Spinalganglien der anderen, gesunden Seite, etwas grösse Differenzen, sowohl Farbe als Grösse der einzelnen Zellen betreffend, vorhanden sind. — Die Farbendifferenzen sind, wie eine Durchmusterung der Nisslpräparate bei stärkerer Vergrösserung zeigt, teilweise dadurch bedingt, dass bisweilen die Zwischensubstanz, dann und wann auch die Kerne mehr mitgefärbt sind, während andererseits öfter einwenig chromatolytische Veränderungen, sowohl mehr diffuse, als circumscripte — mitunter sind die chromatophilen Elemente wie angehäuft um den vielleicht relativ oft an der Peripherie liegenden Kern — zu constatieren sind.

Im Gegensatz zu dem, was nach Streptococcusinfection der Fall war, sind in den Wurzeln entweder keine, oder nur ganz unbedeutende Veränderungen, eigentlich nur in den hinteren Wurzeln, anzutreffen. Auch im Rückenmark sind — von zuweilen vorkommenden, unbedeutenden chromatolytischen Alterationen der entsprechenden Vorderhornzellen abgesehen — keine ausgesprochenen Veränderungen gefunden worden; nur in einem, etwas über 2 Monate alten Falle war eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige, Atrophie des Hinterstranges, ein wenig auch des Hinterhornes, sowie eine geringe Verminderung der Collateralen im Lenden- und unteren Dorsalmark der inficierten Seite, vorhanden (siehe Versuch VI). (Andere eben so alte oder ältere Fälle standen nicht zu meiner Verfügung.)

Es sei hier gleich bemerkt, dass die Veränderungen nach Einspritzung von Aufschwemmungen der Agarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung, ganz ähnlich denselben von ebenso alten Fällen mit Bouillonkultur-Injection waren.

Bakterien-Befund.

Wie nach Streptococcus-Infection finden auch hier die oben beschriebenen Veränderungen ihre volle Erklärung durch die Ausbreitung der Staphylokokken in den Geweben, in den Lymphwegen und den grossen Lymphräumen, wie aus den gleich zu schildernden mikroskopischen Untersuchung zu ersehen ist. — Die oft vorhandene, aber im allgemeinen weniger intensive, allgemeine Infection scheint in dieser Hinsicht keine, wenigstens keine nennenswerte, Rolle gespielt zu haben.

Es sei hervorgehoben dass dieselben Vorsichtsmaassregeln, wie bei den früheren Untersuchungen, um jede postmortale Ausbreitung der Bakterien auszuschliessen, auch hier beobachtet wurden. So z. B. wurden die Tiere — abgesehen von denen, welche, um vollständige Serien zu erhalten, schon bei relativ gutem Befinden umgebracht wurden — oft in der Agonie, ohne den natürlichen Tod abzuwarten, getötet, bisweilen z. B. am Abend, wenn die Tiere schon so schwach waren, dass man nicht mehr darauf rechnen konnte, sie am folgenden Tage am Leben zu finden. Die Obduction wurde dann unmittelbar darauf gemacht und die nötigen Kulturen angelegt, meistens auch von den inneren Organen: Leber, Milz, Herzblut und Bauchflüssigkeit, auch wenn nur Spuren davon vorhanden waren. Auch wenn freie Flüssigkeit, wie gewöhnlich, fehlte, wurde oft von der Peritoneal-Bekleidung, besonders wenn sie etwas feucht aussah, durch Abstrich eine Aussaat gemacht. Ausser von dem eventuellen Exsudat um den Nerv herum an der Injectionsstelle, wurden auch in der Regel von dem Nerv selbst Kulturen so angelegt, dass eine feine zugespitzte Platinanadel in den Nerv an verschiedenen Stellen, oft sowohl peripherwärts als centralwärts von der Injectionsstelle, wie auch in die letztere selbst, eingestochen und etwas umgedreht und dann damit erstarrtes Glycerinagar bestrichen. In derselben Weise wurden oft auch Kulturen vom nicht inficierten Ischiadicus angelegt; alles natürlich unter streng aseptischen Cautelen. — Bei nur auf diese Weise angelegten Kulturen kann natürlich einem negativen Resultat eine entscheidende Bedeutung nicht zugemessen werden; jedenfalls ist aber auch dieses Resultat nicht ohne gewisse Bedeutung, da man gewöhnlich dann auch in den Schnitten keine Bakterien nachweisen konnte, und wenn das ausnahmsweise geschah, so zeigten sich die in den Schnitten gefundenen Bakterien meistenteils schon etwas degeneriert.

Vom Rückenmark wurden die Kulturen so angelegt, dass die Dura in verschiedenen Höhen mit sterilisierter Pincette und Scheere ein wenig aufgeschnitten — oft auch nur so dass die blossgelegte Rückenmarksoberfläche an den resp. Stellen mit der Flächen-Seite eines geglühten Messers einfach sterilisiert wurde, — durch die Öffnung eine Platinanadel eingeführt und durch Umdrehung etwas Substanz herausgenommen und dann damit die Agarfläche bestrichen wurde. —

Der Kontrole wegen, um noch sicherer jede fremde Infection ausschliessen zu können, wurden bisweilen einige Kulturen so angelegt, dass der Nerv und das Rückenmark, nachdem sie vorsichtig herauspräpariert waren, mit einer geglühten Scheere, zuerst an den betreffenden Stellen abgeschnitten wurden, worauf dann durch die so sterilisierten freien Enden die Platinanadel eingestochen wurde.

Wie schon gesagt, wurde, um die Bakterien in den Schnitten nachzuweisen, welche von verschiedenen Stellen der Nerven und des Rückenmarkes, wie von den Wurzeln und Spinalganglien gemacht wurden, hauptsächlich eine schwache alkalische Lösung von Methylenblau (Löfflers Methylenblau) benutzt. In der genannten Lösung blieben die Schnitte oft 1 bis 2 Tage liegen, und dann wurde gewöhnlich, um zu gleicher Zeit das Structurbild besser zu bekommen, eine Nachfärbung mit Eosin gemacht, aber so schwach, dass die Kerne noch eine leichte blaue Färbung behielten, und dadurch deutlich hervortraten (siehe die Figuren); die Gram'sche oder Gram-Weigert'sche Methode haben wir gewöhnlich wegen der Kontrole ebenfalls benutzt; bisweilen auch die Methode mit Fuchsin.

In Schnitten von der Injectionsgegend, findet man in den einige Tage alten Fällen, die Bakterien über einen grossen Teil des Querschnittes etwas diffus verbreitet; centralwärts davon, schon einige cm oberhalb der Injectionsstelle, nehmen die Bakterien, wie auch nach Streptococcus-Infection, meistens eine charakteristische Localisation an; so findet man in den etwa 24 Stunden alten Fällen, die Kokken hauptsächlich in und um den grossen Lymphraum auf der inneren Seite des Perineuriums, aber hier oft in auffallend geringer Anzahl, in und zwischen reichlich angehäuften Leukocyten (siehe Fig. 1).

In den einige Tage alten Fällen, besonders wenn die Tiere spontan gestorben sind, findet man meist auffallend reichlich Kokken, oft geradezu angehäuft stellenweise an dem inneren Rande der oben beschriebenen alterierten, peripheren Zone des Nervenbündelquerschnittes und zwar um so näher dem Centrum, je älter der Fall ist; von hier dringen sie auch etwas gegen das relativ intacte Centrum des Nervenbündels vor. Etwas Bakterien, isoliert, als

Diplokokken, oder in kleinen Gruppen, findet man jedoch auch in der genannten peripheren Zone, bisweilen auch im Epi- und Perineurium (Fig. 2).

Noch in 9 und 10 Tage alten Fällen sind die Kokken, sowohl kulturell, als in Schnitten des Nervs, nachgewiesen worden. In den resp. Nervenbündeln fanden sie sich hauptsächlich in den am wenigsten alterierten, d. h. centralen Partien der resp. Querschnitte und waren wenigstens teilweise degenerirt (s. Versuch IV).

In Schnitten von den Spinalganglien, Wurzeln und dem Rückenmark, sind Bakterien niemals mit Sicherheit konstatirt worden. In zwei Fällen wurden wohl einige Staphylokokkenkolonien in Kulturen vom Rückenmark angetroffen; ob dieselben aber wirklich vom Rückenmark oder dessen Meningen herstammten, oder von anhaftendem Blut, wo man sie bisweilen gefunden hat, oder vielleicht auf einer zufälligen Verunreinigung beruhten, ist schwer zu sagen. Vielleicht ist eine der zwei letztgenannten Suppositionen das Wahrscheinlichere, da man nämlich sie niemals in Schnitten von den ebengenannten Partien gefunden hat, und da sie schon im oberen, centralen Teil des Nervs nur sparsam oder garnicht vorhanden waren (siehe Versuch II); jedenfalls waren sie wohl nicht, wie der Streptococcus bei den früheren Untersuchungen, durch die Lymphwege in Continuität fortgeleitet. In den inneren Organen: Milz, Leber, Lungen (bei pneumonischer Infiltration) sowie im Herzblut sind die Kokken nur in ganz seltenen Fällen durch Kulturen nachgewiesen, niemals, weder kulturell, noch in Schnitten, im anderen, nicht inficierten Nervus ischiadicus.

Auch sei der Vollständigkeit wegen erwähnt, dass in Kulturen von dem Exsudat in der Umgebung des Nervs bisweilen auch fremde Kolonien auftraten, aber nicht in denen von dem Nerv selbst, wie auch niemals in Schnitten derselben, soweit man morphologisch beurteilen kann, andere Bakterienarten gefunden worden.

Versuche.

Von meinen zahlreichen Versuchen, werde ich hier nur einige als Beispiele in Kürze anführen. — Der leichteren Uebersicht wegen werden die Versuche in einfacher Ordnungsfolge angeführt, obgleich, wie aus den Nummern der Kaninchen hervorgeht, die Versuche in anderer Reihenfolge ausgeführt wurden.

Versuch I. 28 Stunden.

Kaninchen 31. Gewicht 1530 Gram. Temp. 38°,5. Den 7. III. 98, 1 Uhr, wurde in den rechten Nervus ischiadicus eingespritzt, nach der früher beschriebenen Methode von einer 22 Stunden alten Staphylococcusbouillon, herstammend von dem Nerv eines 3 Tage früher gestorbenen Tieres, dem XII:ten in der Serie, durch welche die Bakterien gewandert waren, unter Einschiebung von Reinculturen. Die Temp. um 5 Uhr n. m. 37,3, um 8 Uhr 38,8. Den 8. III Morgens Gewicht 1350 Temp. 38,5. Das rechte Hinterbein ziemlich schwach. Tod etwa um 5 Uhr. Autopsie ungefähr eine Stunde später: geringe fibrinös-eitrige Infiltration in der Wunde um den Nerv herum; der Nerv von der Injectionsstelle etwas aufwärts oder centralwärts deutlich geschwollen, leicht injiciert und graugefärbt; der periphere Teil scheint unbedeutend geschwollen, grau und injiciert zu sein. Milz etwas dunkel, vielleicht leicht geschwollen; Leber blutreich. Die Culturen von dem Exsudat, von dem Nerv an der Injectionsstelle und vom centralen Teil desselben, ergaben typische Staphylococcuskolonien.

Mikroskopische Untersuchung.

In den Nervenquerschnitten der Injectionsstelle, findet man eine bedeutende Alteration und Zerstörung von Nervenfasern, reichlich Kerne sowohl im Epineurium als in besonders einigen Nervenbündeln, sowie hie und da kleine Blutungen.

In Schnitten mit Bakterienfärbung trifft man Kokken, teils isoliert oder als Diplokokken, teils in kleineren Gruppen oder grösseren Anhäufungen, am reichlichsten im Epineurium und Perineurium.

Schnitte, ungefähr 3—4 cm oberhalb der Injectionsstelle, zeigen stellenweise im Hauptbündel, im innersten Teil und am inneren Rande des Perineuriums, reichlich Kleinzellen, welche sich hie und da, längs den Septen ein wenig in das Bündel zwischen die Nervenfasern einschieben (siehe Fig. 1). Besonders an den entsprechenden Stellen der peripheren Randzone, trifft man einzelne Nervenfasern, wo die Achsencylinder, meistens auch der ganze Nervenfaserquerschnitt geschwollen ist, und sowohl der Achsencylinder wie die Myelinscheide sich nicht normal gegen die gewöhnlichen Färbemittel verhalten, indem sie entweder mehr oder weniger als gewöhnlich gefärbt werden, und auch sich nicht ganz scharf von einander differenzieren; das Endoneurium scheint auch hier stellenweise leicht gequollen zu sein.

In den kleinen Nervenbündeln sind nur unbedeutende, fleckweise vorkommende, ähnliche Veränderungen vorhanden.

Das Epineurium ziemlich frei, nur blutreich. — Bakterien sind auffallend wenig zufinden, hauptsächlich nur vereinzelt im Perineurium und im grossen Lymphraume innerhalb desselben in und zwischen den Leukocyten, einzelne auch, ein wenig zwischen die Nervenfasern eindringend.

Schnitte, 1—2 cm unterhalb der Spinalganglien, zeigen kaum nennenswerte Veränderungen, d. h. hie und da im Perineurium einige Kerne; ausnahmsweise waren vereinzelte Kokken im Perineurium, oder am inneren Rande desselben anzutreffen.

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle findet man stellenweise etwas Kerne im Epi- und Perineurium, besonders an letztgenannter Stelle, auch vereinzelte Kokken.

In den Spinalganglien, im Rückenmark und im linken, nicht injicierten Nervus ischiadicus, waren keine Veränderungen und auch keine Kokken zu konstatieren.

2 Tage. **Versuch II.**

Kaninchen 29. Gewicht 1280 Gram. Temp. 38°,9.

Den 24. II. 98, um 3 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus von einer 20 Stunden alten Staphylokokkenbouillon eingespritzt, hierstammend von einem einige Tage früher getöteten Kaninchen, dem Zehnten in der Serie, durch welche die Bakterien gewandert waren.

Die Temp. Abends 38,3.

Den 25. II. Morgens Gewicht 1240 Gram., Temp. 39,6 Abends Temp. 40,0.

Den 26. II. Gewicht 1220 Gram. Temp. 39,2. Das Tier etwas angegriffen, kann sich ein wenig auf das rechte Hinterbein stützen, wurde um 2 Uhr getötet und unmittelbar darauf seciert. Es fand sich etwas käsig-eitrige Infiltration unter der Haut und um den Nerv herum in der Injectionsgegend. Der Nerv, von genannter Gegend centralwärts, bedeutend angeschwollen, leicht graugelblich und injiciert, jedoch im obersten Teil, in der Nähe der Spinalganglien und besonders im peripheren Teil, ist der Nerv nur unbedeutend angeschwollen, weissgrau und etwas injiciert. Die inneren Organe zeigen nichts auffallendes.

Die Kulturen vom Exsudat und sowohl von der Injectionsstelle als dem centralen Teil des Nervs, zeigten typische Staphylokokkenkolonien. Einige Kolonieen auch in Kulturen vom Lendenmark. Herzblut steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen im Hauptbündel eine Alteration und Zerfall der meisten Nervenfasern, sowie eine bedeutende Kernvermehrung, besonders im Epineurium, auch kleine Blutungen sind anzutreffen; die übrigen, kleinen Nervenbündel sind nur wenig berührt; ausser in den letztgenannten Bündeln, findet man Kokken ziemlich diffus ausgebreitet.

In Schnitten, 3—4 cm oberhalb der Injectionsstelle, findet man im Hauptbündel ungefähr längs der Hälfte der Peripherie derselben, eine compact infiltrirte Randzone; diese Infiltration greift auch etwas auf das Perineurium über. Uebrigens giebt es in diesem Bündel, mit Ausnahme eines kleinen centralen Teiles, wo nur einzelne alterirete Nervenfasern zu sehen sind, eine recht bedeutende kleinzellige Infiltration, nebst Alteration und Zerfall von Nervenfasern; die Kerne liegen teilweise streifenweise oder netzartig angehäuft, so dass bisweilen ein oder einige Nervenfasern von diesen eingeschlossen sind, bisweilen auch wie zu grösseren Haufen zusammengepackt; das Endoneurium auch stellenweise angeschwollen. Das Perineurium und angrenzende Epineurium sind stellenweise etwas kleinzellig infiltriert. In den kleinen Nervenbündeln nur wenig ähnliche Veränderungen. — Die Bakterien sind besonders angehäuft stellenweise am inneren Rande der compact infiltrierten Randzone, von wo auch Streifen von Kokken zwischen die Nervenfasern eindringen; ausserdem auch hier und da in den infiltrierten Teilen, einwenig auch in und zwischen den Leukocyten der Randzone, sowohl einzelne Kokken, als kleinere Gruppen von solchen.

1—2 cm. unterhalb den Spinalganglien, findet man im Hauptbündel, mehr in dessen peripheren Teilen, fleckenförmige Alterationen mit leichter Anschwellung des Endoneuriums, diffuser Alteration oder Verschmälerung der Nervenfasern, sowie bisweilen geringe Vermehrung der Kerne; die kleinen Nervenbündel ziemlich intact, ebenso Epi- und Perineurium. Ausnahmsweise sind Bakterien ein wenig anzutreffen.

Schnitte, 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle, zeigen nur unbedeutende Veränderungen der Nervenbündel, wie auch nur eine geringe Kernvermehrung im Epi- und Perineurium. Bakterien waren nicht sicher zu konstatieren.

In den Spinalganglien (vielleicht mit Ausnahme von geringen chromatolytischen Alterationen), in den Wurzeln, im Rückenmark, sowie im linken Nervus ischiadicus keine sichere Veränderung festzustellen und auch nicht Bakterien. — Woher die in Kulturen vom Lendenmark nachgewiesenen Staphylokokken stammten, ob von den Meningen oder anderswoher, oder vielleicht von einer zufälligen Verunreinigung, ist daher schwer zu sagen; in allen anderen ungefähr ebenso alten Fällen verblieben die Kulturen vom Rückenmark steril.

Versuch III. 4 Tage.

Kaninchen 32. Gewicht 1,320 Gram. Temperatur $39^{0},_{2}$. Dem 11. III. 98, um 3 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus, von einer 20 Stunden alten Staphylokokkenbouillon eingespritzt, von dem im Versuch I gebrauchten Tier herstammend (dieses Tier war, wie erwähnt, das dreizehnte in der Serie, durch welche die Bakterien gewandert waren).

Die Temperatur um 8 Uhr Abends 36,3.

Den 12. III. Morgens Gewicht 1280, Temperatur 38,9. Abends — 38,7. Das Tier kann sich ein wenig auf das rechte Hinterbein stützen.

Den 13. III. Gewicht 1300 Gram, Temp. 38,4.

Den 14. III. Das rechte Hinterbein noch schwächer als den 12. Gewicht 1230 Gram. Temperatur $38,_{0}—37^{0},_{5}$.

Den 15. III. Gewicht 1180 Gram. Temperatur Morgens 36,9; 6 Uhr Nachmittags $34^{0},_{5}$ der Tod ungefähr eine $^{1}/_{4}—^{1}/_{2}$ Stunde darnach. Autopsie beinahe unmittelbar darauf: etwas käsig-eitrige Infiltration in der Wunde um den Nerv herum; der Nerv etwas angeschwollen, graugeblich, ein wenig auch unterhalb der Injectionsstelle.

In den Pleurahöhlen, besonders rechts, etwas seröse, zähe, beinahe geléeartige Flüssigkeit; die Lungen blutreich, teilweise pneumonisch infiltriert.

Auf dem Herz einzelne, ziemlich ausgebreitete, in dem Muskel sich ein wenig erstreckende hellgelbliche Flecke.

Die Milz etwas dunkel und leicht angeschwollen. Peritoneum stellenweise injiciert.

Kulturen vom Exsudat zeigten Staphylokokken-Kolonien, sowie einige fremde Kolonien (ein Stäbchen).

Kulturen vom Nerv zeigten nur Staphylokokken-Kolonien.

Die Kulturen vom Herzblut, Rückenmark und den inneren Organen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen eine bedeutende, stellenweise beinahe kompakte, kleinzellige Infiltration, am meisten im Epi- und Perineurium, sowie Alteration und Zerfall von Nervenfasern, besonders im Hauptbündel, teilweise auch Verdickung oder Anschwellung des Endoneuriums. Hie und da kleine Blutungen. Reichliche Kokken, sowohl mehr isoliert, als in grösseren Anhäufungen; auch diese am meisten im Epi- und Perineurium.

In Schnitten 3—4 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man im Hauptbündel eine, meistens kompakte, ringförmige, breite, kleinzellige Infiltration des

Perineuriums, etwas das angrenzende Epineurium berührend, welche auch den ganzen peripheren Teil des Bündels umfasst, stellenweise auf dem Querschnitt sogar über die Mitte zwischen Peripherie und Centrum sich erstreckend. Von dieser Zone erstrecken sich streifenförmige Infiltrationen zu den mehr centralen Teilen des Bündels, wo man auch eine Menge diffus alterierte oder zerfallene Nervenfasern antrifft. Das Endoneurium stellenweise leicht angeschwollen. In einigen kleinen Nervenbündeln ähnliche, aber weniger ausgesprochene Veränderungen.

Am inneren Rande der genannten Infiltrationszone findet man meistens sehr reichlich, stellenweise sogar kompakt angehäufte Kokken; in Verbindung hiermit, aber auch scheinbar unabhängig davon, findet man sowohl streifen-als gruppenweise liegende Kokken in den centralen Partiens des Bündels. In der ringförmigen Zone selbst, sowie in dem angrenzenden infiltrirten Teil des Epineuriums, nur wenige, meistens vereinzelte, wenigstens teilweise degenerierte Kokken; besonders in einigen kleinen Nervenbündeln auch vereinzelte Kokken.

In Nervenquerschnitten etwa 2 cm höher, d. h. einige cm unterhalb der Spinalganglien, findet man in den Nervenbündeln, in der Hauptsache ähnliche und beinahe ebenso verbreitete Veränderungen, auch ungefähr dieselbe Ausbreitung der Bakterien, (s. Fig 2); aber das Perineurium ist viel weniger infiltrirt, und das Epineurium ziemlich frei.

In dem Nervenzweig, welcher aus dem obersten Teil des N. ischiadicus hauptsächlich zum M. semimembranosus geht, findet man mässige Kerninfiltration stellenweise im Epineurium und im Perineurium, sowie in einigen Nervenbündeln ähnliche Veränderungen, wie in den früheren Schnitten, aber in bedeutend geringerem Grade.

Schnitte 2—3 cm unterhalb der Injectionsstelle zeigen stellenweise, besonders im Epineurium und Perineurium einige Kerne und in den Nervenbündeln eine Anzahl Nervenfasern in körnigem Zerfall; hie und da sind Kokken, besonders stellenweise am inneren Rande des Perineuriums einiger Nervenbündel etwas reichlicher vorhanden.

In den entsprechenden rechtseitigen Spinalganglien scheinen im Vergleich mit denen der anderen Seite, relativ grosse Differenzen in Farbe und Grösse einzelner Zellen vorzukommen, indem, was die Farbe betrifft, einerseits die Zwischensubstanz und auch der Kern bisweilen relativ stark mitgefärbt sind, während andererseits unbedeutende chromatolytische Veränderungen der Zellen, teils mehr diffuse, teils mehr circumscripte, vorhanden sind; zuweilen scheinen auch die chromatophilen Elemente um den Kern herum etwas angehäuft zu sein. Vielleicht liegt der Kern auch relativ oft an der Peripherie. Bakterien nicht zu konstatieren.

In den Wurzeln keine sicheren Veränderungen (vielleicht ganz unbedeutende in den entsprechenden Hinterwurzeln).

Die rechtseitigen Vorderhornzellen des Lendenmarks scheinen im Vergleich mit den linkseitigen unbedeutend, teils diffus, teils mehr circumscript, chromatolytisch verändert zu sein. Bakterien im Lendenmark nicht zufinden.

Im übrigen Rückenmark, sowie im linken Nervus ischiadicus keine Veränderungen.

10 Tage.

Versuch IV.

Kaninchen 28. Gewicht 1780 Gram. Temperatur 38°,8.

Den 24. II. 98 um 3 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus, von derselben Bouillonkultur wie im Versuch II eingespritzt. Temperatur um 8 Uhr Abends 38,2.

Den 25. II. Gewicht 1760. Temp. 39,7—40,1.

Den 26. II. bis zum 2 III Gewicht 1730—1640 Gram. Temperatur zwischen 39,5—38,7.

Den 3. III. Diarrhoe, Gewicht 1520. Temperatur 38,3—38,0.

Den 4. III. Gewicht 1510 Gram. Temperatur 38,4—37,4. Kann sich ein wenig aufs linke Hinterbein stützen.

Den 5. III. Diarrhoe, etwas Dyspnoe. Gewicht 1340 Gram. Temperatur 36,1—37,0.

Den 6. III. Tod am Morgen. Autopsie einige Stunden später: mässige käsig-eitrige Infiltration in der Wunde um den Nerv herum. — Von der Injectionsstelle centralwärts, ist der Nerv sehr stark angeschwollen, wenigstens 3—4 mal so dick wie normal, und graugelblich; in der Nähe der Spinalganglien ist die Anschwellung jedoch bedeutend geringer. Der periphere Teil des Nervs, unterhalb der Injectionsstelle, ist nur wenig angeschwollen, etwas grau und injiciert. Die inneren Organe etwas blutreich.

Die Kulturen vom Exsudat und vom Nerv, nur an der Injectionsstelle, ergaben typische Staphylococcus-Kolonien; die übrigen Kulturen steril.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle meistenteils eine kompakte Kerninfiltration in den Nervenbündeln, teilweise auch im Peri- und Epineurium. Hie und da auch einzelne. wohl meistens degenerierte Kokken.

Schnitte, 1—2 cm Oberhalb der Injectionsstelle, zeigen ungefähr dasselbe Bild, nur dass der centrale Teil im Hauptbündel, sowie in einem andern, beinahe ebenso grossen Bündel, etwas weniger infiltriert ist: hier findet man eine reichliche Menge, jedoch zum grössten Teil mehr oder weniger alterierter Nervenfasern. Besonders ungefähr an der Grenze zwischen diesen centralen Teilen und den stärker infiltrierten umgebenden Partien, findet man etwas reichlicher, sowohl gruppen-als streifenweise, teilweise degenerierte Kokken: auch in den centralen Teilen der genannten Bündel kommen ab und zu Kokken vor, in den übrigen infiltrierten Partien nur vereinzelte, degenerierte.

In den Schnitten, etwa 4 cm oberhalb der Injectionsstelle, ist die Kerninfiltration viel weniger intensiv ausgesprochen in den Nervenbündeln und etwas gleichmässiger, wenn auch am wenigsten in den centralen Teilen, sowie stellenweise in den peripheren Zonen der grösseren Bündel. Dagegen findet man reichlich alterierte oder im Zerfall begriffene Nervenfasern, sowie auch stellenweise leichte Anschwellung des Endoneuriums.

Im Epineurium findet man nur in den an das Perineurium angrenzenden Partien, stellenweise wenige Kerne. Kokken sind hier auch viel weniger anzutreffen, und oft so degeneriert dass es bisweilen sogar schwer ist über ihre Natur zu entscheiden, ob Bakterien oder nicht.

1—2 cm unterhalb der Spinalganglien, findet man auffallend wenig Veränderungen, bestehend in, vorzugsweise fleckweise vorkommender Alteration oder Zerfall von Nervenfasern und dazwischen oft schmale Fasern nebst unbedeutender Kernvermehrung und oft etwas Anschwellung und Verdickung des Endoneuriums; die Veränderungen sind mehr gegen die Peripherie der grossen Bündel ausgesprochen. Peri- und Epineurium ziemlich frei. — Bakterien nicht sicher zu konstatieren.

Schnitte, 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle, zeigen besonders in einigen Bündeln Alteration und Zerfall der Nervenfasern, oft in Verbindung mit geringer Kernvermehrung und stellweise Anschwellung des Endoneuriums.

N:o 1.

Die hinteren Wurzeln schienen ganz unbedeutende Veränderungen zu zeigen.

In einigen Zellen der entsprechenden Spinalganglien und des Vorderhornes im Lendenmark rechterseits, scheinen im Vergleich zur linken Seite geringe chromatolytische Veränderungen vorhanden zu sein; übrigens hier, wie im übrigen Rückenmark und im linken Nervus ischiadicus keine Veränderungen; auch keine Bakterien zu finden.

33 Tage.

Versuch V.

Kaninchen 33. Gewicht 1090 Gram. Temp. 39,1.

Den 19. III. 98 um 12 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus von einer vom Versuch III herstammenden 22 Stunden alten Bouillonkultur eingespritzt. Temperatur Abends um 8 Uhr 40,3.

Den 20. III. Gewicht 1030 Gram. Temperatur 40,3. Das Tier kann sich nur ein wenig auf das rechte Hinterbein stützen.

Den 21. III. Gewicht 1020 Gram. Temperatur 40,1—40,0. das Rechte Hinterbein fast noch schwächer.

Den 22—24. III. Gewicht 1040—1020 Gram. Temperatur 39,7—39,5; das rechte Hinterbein etwas kräftiger.

Den 25. III. zum 14. IV. Gewicht 1030—1210 Gram. Temperatur 39,8—39,1, das rechte Hinterbein beinahe ebenso kräftig wie das linke.

Den 15. IV. Gewicht 1200 Gram. Temperatur 40,0—40,4.

Den 16. IV. Gewicht 1170 Gram. Temperatur 39,4—39,5.

Den 17. IV—20. IV. Gewicht 1210—1130 Gram., Temperatur einmal 39,5, sonst $40^0{,}0$—$40^0{,}8$.

Tod den 21. IV. am Morgen. Autopsie bald danach: In der Wunde um den Nerv herum, eine ziemlich feste käsigfibröse Masse; gleich oberhalb der Injectionsstelle ist der Nerv durch neugebildetes Bindegewebe mit der Umgebung verwachsen; der Nerv vielleicht etwas dicker als der linke, auch etwas graugefärbt; die Milz einwenig angeschwollen; auf dem unteren Teil der rechten Lunge eitrigfibrinöser Belag; in den Lungen pneumonische Infiltrationen.

Die Kulturen steril, mit Ausnahme derselben von den Lungen, in welchen ein kleines Stäbchen wuchs.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle ist der Nerv vollständig mit der umgebenden Gewebsmasse verwachsen, welche teilweise aus zellreichem Bindegewebe, teils aus einer amorphen, körnigen Detritusmasse mit kleinzelliger Anhäufung hie und da, besteht.

Das Perineurium der einzelnen Nervenbündel ist nicht überall deutlich von dem umgebenden Gewebe abgegrenzt und auch nicht einwärts von dem stark verdickten, besonders stellenweise sehr kernreichem Endoneurium, in dessen Maschen man doch noch eine Menge mehr oder weniger wohl erhaltene, meistens etwas schmale Nervenfasern findet.

Schnitte, 2—3 cm oberhalb der Injectionsstelle, zeigen das Epineurium, welches stellenweise kernreich ist, deutlich verdickt, teilweise auch das nicht immer davon deutlich abgegrenzte Perineurium. Das Endoneurium des Hauptbündels ziemlich gleichmässig bedeutend verdickt und etwas kernreich; die Nervenfasern teils ganz untergegangen oder zerfallen; doch ist noch eine grosse Anzahl, oft ganz

schmaler Fasern vorhanden. Die übrigen, kleinen Nervenbündel, bedeutend weniger angegriffen. Bakterien nicht zu finden.

4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man ungefähr dieselben Veränderungen (Fig. 3), doch ist hier das Epineurium ziemlich frei; im Hauptbündel das Centrum des Querschnittes bedeutend weniger alteriert, d. h. das Endonorium nur wenig verdickt, dazu vereinzelte Kerne und alterierte Nervenfasern. Bakterien nicht nachzuweisen.

Einige cm höher, 1—2 cm unterhalb den Spinalganglien, bedeutend weniger aber ungefähr ähnliche Veränderungen, keine Bakterien.

In den entsprechenden Spinalganglien scheint stellenweise eine unbedeutende Kernvermehrung in der Kapsel vorhanden zu sein. Methylenblau-Präparate ergeben grössere Differenzen als links, in Farbe und Grösse der Ganglienzellen rechterseits, desgleichen ein wenig, sowohl diffuse als circumscripte Chromatolys, sowie bisweilen Anhäufung der chromatophilen Elemente rings um den Kern, welcher zuweilen etwas mehr gefärbt ist und relativ oft an der Peripherie liegt.

In den rechtsseitigen Vorderhornzellen des Lendenmarks, vielleicht unbedeutende chromatolytische Veränderungen; sonst im Rückenmark nichts; auch im linken Nervus ischiadicus keine deutlichen Veränderungen.

Versuch VI.

69 Tage.

Kaninchen 25. Gewicht 1540 Gram. Temperatur 39,2.

Den 7. II. 98. um 12 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus von einer 21 Stunden alter Staphylokokkenbouillon eingespritzt, herstammend von dem Nerv eines, einige Tage früher, getöteten Tieres, dem achten in der Serie, welche die Bakterien passiert hatten. Abends Temperatur $39^{0},_{1}$. Das Tier kann sich etwas auf das rechte Hinterbein stützen.

Den 8. II. Gewicht 1490 Gram. Temperatur $39^{0},_{2}$—$39^{0},_{5}$.

Während der Zeit vom 9. II. bis zu 11. IV. war das Gewicht ungefähr 1450—1550 Gram, die Temperatur wechselte zwischen $38,_{4}$—$39,_{8}$. 8 Mal fand eine Temperatursteigerung bis 40^{0} und etwas darüber statt während eines ganzen oder halben Tages.

Die Bewegungsfähigkeit des rechten Hinterbeines nahm allmählich zu, so dass schon nach einigen Wochen, nur ein geringer, kaum bemerkbarer Unterschied zwischen den beiden Hinterbeinen zu konstatieren war.

Die Temperatur schwankte vom 12. IV—16. IV. Zwischen $40,_{0}$—$41^{0},_{3}$, das Gewicht nahm etwas ab, bis 1360 Gram., Temperatur d. 16. IV. Abends $39,_{8}$. Respiration angestrengt.

Tod d. 17. am Morgen. Autopsie einige Stunden später; in der äusseren Wunde, unter der Haut ein eingekapselter, käsiger Herd; der Nerv an der Injectionsstelle durch narbiges Gewebe mit den umgebenden Partien verwachsen. Der Nerv, im Vergleich mit dem linken, etwas verschmälert und grauweiss. In den Lungen pneumonische Herde, stellenweise auch ein wenig hämorrhagische Infiltrationen, die übrigen Organe etwas blutreich.

Die Kulturen von den Lungen zeigten Staphylokokken, sowie einige fremde, nicht näher untersuchte Kolonien.

Die übrigen Kulturen steril.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle sind Epineurium und Perineurium bedeutend verdickt; das Perineurium, besonders des Hauptbündels, meistens nicht deutlich abgegrenzt von dem, auch stark verdickten, Endoneurium, welches wie ein Netzwerk im Bündelquerschnitte liegt, in dessen Maschen man noch viele, oft mehr oder weniger alterierte, Nervenfasern, oder Reste von solchen findet; stellenweise auch etwas Kerne vorhanden. Die kleinen Nervenbündel im allgemeinen weniger angegriffen. Keine Bakterien zu finden.

Schnitte, 1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle, zeigen das Hauptbündel beinahe ebenso durchwachsen von dem stark verdickten Endoneurium. Perineurium und Epineurium nur wenig verdickt; die kleinen Nervenbündel weniger alteriert.

Auch Querschnitte 4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle, zeigen das Hauptbündel wie in kleine Felder geteilt durch das, doch nicht so stark wie am vorigen Präparate verdickte, oft etwas Kerne enthaltende, Endoneurium (Fig. 4); die Verdickung ist in den centralen Teilen weniger ausgesprochen und in der Randzone am stärksten hervortretend; die Nervenfasern gewöhnlich schmal, bisweilen alteriert oder Zerfallen. Die kleinen Nervenbündel viel weniger und hauptsächlich fleckenweise alteriert. Epineurium ziemlich frei. Keine Bakterien.

Einige cm höher, d. h. 1—2 cm unterhalb der Spinalganglien, sind die Veränderungen, speciell die Verdickung des Endoneuriums noch etwas weniger ausgesprochen.

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle sind die Nervenfasern meistenteils ganz schmal, oder in anderer Weise alteriert und Zerfallen, sowie teilweise von dem etwas verdickten Endoneurium, — wo man auch einwenig Kerne findet — substituiert.

Die Spinalganglien rechts, zeigen ungefähr ähnliche Veränderungen, wie im vorigen Falle, Versuch V.

In den entsprechenden Vorderwurzeln keine deutlichen Veränderungen, dagegen scheinen in den Hinterwurzeln unbedeutende vorhanden zu sein, darin bestehend, dass fleckenweise relativ viel ganz schmale, oder auch zerfallene Nervenfasern nebst leichter Verdickung des Endoneuriums vorhanden sind, dazu hie und da einige Kerne.

In den rechten Vorderhornzellen des Lendenmarks vielleicht unbedeutende, hauptsächlich chromatolytische Veränderungen; dagegen hier eine deutliche Verschmälerung des rechten Hinterstranges (etwa $^2/_3$—$^3/_4$ des linken), einwenig auch des Hinterhornes, wie auch geringe Verminderung der Collateralen. Keine Bakterien. — Die genannte rechtsseitige Verschmälerung nimmt aufwärts resp. vorwärts allmächlich ab und ist im mittleren Dorsalteil kaum mehr zu bemerken.

Im linken Nervus ischiadicus keine deutlichen Veränderungen.

Wie bei den Untersuchungen mit Streptococcus wurde auch hier einigen Tieren direct in das *Rückenmark* von der Staphylokokkenbouillon eingespritzt, und zwar, wie früher erwähnt, entweder nach Eröffnung des Rückgratscanals oder so, dass die Spitze der Spritze durch die Haut zwischen zwei Lendenwirbeln direct ins Rückenmark eingestochen wurde, natürlich nach vorheriger Desinfection der Haut. Die Tiere starben öfters in den ersten Tagen dar-

nach. Gleich nach der Injection, besonders nach Eröffnung des Rückgratscanals, zeigte sich eine gewisse Schwäche — bisweilen beinahe vollständige Lähmung — der Hinterbeine, welche Parese meistens bis zum Tode zunahm.

Die Staphylokokken, die zu diesen Versuchen benutzt wurden, waren von derselben Herstammung wie in den vorigen Versuchen, obgleich etwa 3 Jahre seit jenen Versuchsserien verflossen sind; die Staphylokokken wurden nämlich während der Zwischenzeit, zu den übrigen Untersuchungen dieser Arbeit gebraucht, oder durch von Zeit zu Zeit vorgenommene Ueberimpfung auf Tiere, auf ungefähr demselben Virulenzgrade erhalten; gewisse Unterschiede in dem Virulenzgrade sind jedoch natürlich nicht ganz zu vermeiden.

Die Gewichts- und Temperaturverhältnisse nach der Einspritzung waren ungefähr wie nach den Injectionen in den Nerv.

Makroskopisch war bei der Section — ausser oft ein wenig grauen Exsudats in der zugenähten Wunde nach Eröffnung des Rückgratscanals, — bisweilen eine hämorrhagische Erweichung oder Zerfall an der Injectionsstelle des Rückenmarks, sowie etwas Injection der Meningen, hauptsächlich doch nur in der Umgebung der Injectionsgegend, zu konstatieren; die inneren Organe gewöhnlich etwas blutgefüllt.

In den, ein oder einige Tage alten Fällen wurden Kokken, sowohl kulturell als in Schnitten des Rückenmarks, doch nicht vom obersten Teil desselben, nachgewiesen; die Ausbreitung der Bakterien schien hauptsächlich sowohl längs den grossen intermeningealen Räumen, doch lange nicht in so hohem Grade wie nach Streptokokkeneinspritzung, als durch den Centralkanal, und vielleicht noch schneller, besonders centralwärts, längs den letzteren (siehe Versuch VII) stattzufinden. Von Interesse ist hierbei das schnelle Eindringen der Kokken zwischen die Epithelzellen des Kanals und bis zur umgebenden centralen grauen Substanz (siehe Fig. V).

In einem 7 Tage alten Fall konnten die Kokken nicht mehr kulturell nachgewiesen werden, aber in Schnitten — allerdings in degenerierten Zustande — von der Injectionsgegend und deren nächster Umgebung (s. Versuch VIII).

In einem 10 Tage alten (spontan gestorbenen) Falle, waren Bakterien weder kulturell, noch in Schnitten zu finden. — In den inneren Organen, — Milz, Leber und Herzblut —, wurden einmal in einem 2 Tage alten Fall Staphylokokken kulturell nachgewiesen.

Die mikroskopischen Veränderungen beschränken sich hauptsächlich auf die Injectionsgegend und deren Umgebung, und bestehen im Zerfall des Gewebes, bedeutender Kerninfiltration, starker Blutfülle; stellenweise auch Blu-

tungen. Eine geringere, stellenweise vorkommende Kerninfiltration der Meningen, sowie leichte Alteration der Centralcanalwände, speciell der Epithelzellen und Blutfülle, erstrecken sich oft noch etwas weiter, doch im allgemeinen nicht bis zum Cervicalteil. — Einige Mal wurden auch die Spinalganglien, sowie der eine Nervus ischiadicus untersucht, aber mit negativem Resultat, sowohl was Bakterien, wie histologische Veränderungen betrifft.

Als Beispiel seien nur die beiden folgenden Fälle, einer der jüngsten, wo das Tier nur kurze Zeit die Infection überlebt hat, und einer der älteren, hier angeführt.

5 ½ Stunden. **Versuch VII.**

Kaninchen 43. Gewicht 2050 Gram, Temperatur 39,6.

Den 22. IV. 1901, um 1 Uhr wurde, nach vorhergegangener Eröffnung des Rückgratscanals, ungefähr in den obersten Lendenteil, eine 24 Stunden alte Staphylokokkenkultur, derselben Herstammung wie in den früheren Versuchen, eingespritzt. Die Wunde wurde mit Lysol ausgespült und zugenäht. Nach dem Erwachen aus der Narkose waren die beiden Hinterbeine ziemlich gelähmt. Das Tier starb denselben Tag um 6,30 Abends, Autopsie unmittelbar darauf; an der Injectionsstelle auf dem Rückenmark ein kleines Blutcoagulum; die Meningen, besonders in dieser Gegend injiciert.

Die inneren Organe etwas blutgefüllt. Typische Staphylokokkenkolonien in Kulturen vom Rückenmark.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle (im obersten Lendenteil) sind zum grössten Teil die Hinterstränge, teilweise auch die graue Substanz ganz zerfallen und zerstört, ausserdem etwas Kerne und Blutungen.

Hie und da in dem zerfallenen Gewebe findet man, vorzugsweise isolierte, Kokken, aber besonders angehäuft im Centralkanal, teilweise auch in dessen zerfallenen Wänden, sowie auch, nebst Blutungen und Kernen, in und zwischen den Meningen.

Einige cm oberhalb der Injectionsstelle findet man, ausser allgemeiner Blutfülle, die Epithelzellen des Centralkanals teilweise zerfallen oder abgestossen. Im Centralkanal, sowie in den nächst umgebenden centralen grauen Substanz, stellenweise kleinere oder grössere Gruppen von Kokken; viel weniger in und zwischen den Meningen.

Schnitte etwa 6 cm oberhalb der Injectionsstelle, vom (mittleren) unteren Dorsalteil, zeigen hie und da kleine Gruppen von Kokken in und zwischen den Epithelzellen des Centralkanals, sowie auch ausserhalb desselben in der nächstumgebenden centralen grauen Substanz (siehe Fig. 5); einige von diesen Zellen sind ein wenig dislociert und leicht alteriert, sonst keine Veränderungen und auch keine Bakterien mit Sicherheit zu finden.

In Schnitten vom oberen Dorsalteil und Cervicalteil weder Bakterien, noch Veränderungen zu konstatieren.

Schnitte 2—3 cm unterhalb der Injectionsstelle, d. h. vom mittleren Lendenteil, zeigen ungefähr denselben Befund, wie die Schnitte einige cm oberhalb der Injectionsstelle.

Schnitte vom untersten Lendenteil oder Sacralteil zeigen ausnahmsweise Kokken im Centralkanal; sonst nichts Besonderes.

Versuch VIII. 7 Tage.

Kaninchen 45. Gewicht 1800 Gram. Temperatur 38,9.

Den 22. IV. 1901 um 1,30 Uhr wurde ins Rückenmark (oberer Lendenteil) durch die Haut, zwischen zwei Wirbeln, von derselben Staphylokokkenbouillon, wie im vorigen Falle eingespritzt; Abends etwas schwach auf den Hinterbeinen, Temperatur 38,6.

Den 23. IV. Gewicht 1670 Gram. Temperatur 36,6—38,5.

Den 24. IV. Gewicht 1760 Gram. Temperatur 37,2—36,8. Diarrhoe; beinahe vollständige Lähmung der Hinterbeine.

Den 25—26. IV. Gewicht 1630—1600 Gram. Temperatur 38,9—37,4.

Den 27. IV. Gewicht 1620 Gram. Temperatur 38,6—39,2. Diarrhoe. Vollständige Lähmung der Hinterbeine und Anaesthesie (durch Nadelstiche geprüft) derselben, sowie des hintersten Teiles des Körpers. Urinretention.

Den 28. IV. Gewicht 1600 Gram. Temperatur 38,7.

Den 29. IV. Gewicht 1570 Gram. Temperatur 39,1. Lähmung wie früher; das Befinden im übrigen scheint ziemlich gut zu sein; wurde um zwei Uhr getötet, Autopsie unmittelbar darauf: Im oberen Lendenteil (die Injectionsstelle) eine erweichte, leicht gelbliche Partie; im übrigen, auch an den inneren Organen, nichts Besonderes. Kulturell (doch nicht von der Injectionsstelle) waren Bakterien im Rückenmark nicht nachzuweisen.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle im oberen Lendenmark, findet man eine compacte Infiltration des Rückenmarkes, mit Ausnahme ungefähr des vorderen Teiles hauptsächlich der weissen Substanz desselben, teilweise auch Infiltration der Meningen und Septen Hie und da auch, meistens degenerierte, Kokken.

1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle, findet man noch eine ähnliche, aber mehr begrenzte Infiltration, im inneren Teil des linken Seitenstranges und in den angrenzenden Partien der grauen Substanz; in den umgebenden Partien etwas Gewebszerfall und Kleinzellen. In den Meningen, speciell derselben Seite, stellenweise gleichfalls etwas Kerne, sowie oft in den Septen und besonders um die Gefässe des Rückenmarks herum. — In den infiltrierten Partien kann man dann und wann kleinere Gruppen, meistens degenerierter, Kokken antreffen.

Schnitte vom mittleren Dorsalteil zeigen stellenweise ein wenig Kerne in den Meningen, auch in den Septen und um die Gefässe herum; sowie Zerfall oder Abstossung des Centralkanalepithels, aber nicht sicher Bakterien.

Im obersten Dorsal- und Cervicalteil keine auffallende Veränderung, vielleicht doch stellenweise leichte Alteration oder Abstossung einzelner Centralkanalzellen.

Schnitte vom Lendenteil, unterhalb der Injectionsstelle, zeigen stellenweise Kerninfiltration in den Meningen, auch im Rückenmark besonders in Septen und um die Gefässe, sowie Zerfall des Kanalepithels, aber keine deutlichen Bakterien.

Versuche mit Staphylococcus-Filtrat.

Um die Wirkung auf verschiedene Organe zu studieren, hat Claude [1]), 1896, einer Anzahl Meerschweinchen, subcutan Filtrate einer Kultur von sowohl Streptokokken als Staphylokokken injiciert, und bei zwei derselben eine von myelitischen Veränderungen bedingte Lähmung sich entwickeln gesehen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, hauptsächlich in der grauen Substanz des Lenden- und Cervicalteiles, starke Blutfülle, kleine Hämorrhagien, kleinzellige Infiltration und Alteration der Vorderhornzellen.

Von den späteren Untersuchungen sind hervorzuheben die von Dopter und Lafforgue [2]), welche an Meerschweinchen Versuche mit Toxinen, resp. Filtraten von Kulturen, sowie mit durch Wärme getöteten Kulturen von Diphtherie-, Pest-, Tuberkel-, Pyocyaneus-, Coli-, Pneumo-bacillus, Vibrio cholerae, Streptococcus, Pneumococcus, Staphylococcus, angestellt haben. Die bakteriellen Producte wurden in unmittelbaren Kontact mit dem einen Nervus ischiadicus dadurch gebracht, dass man sie in das lockere Zellgewebe in nächster Umgebung des Nervs injicierte, teilweise in repetierten Dosen, um auf diese Weise durch „Dialyse" ihr Eindringen in den Nerv und resp. Nervenfasern zu befördern. Hierbei haben die Forscher meistens eine Art Veränderungen — die geringsten jedoch, oder selbst gar keine mit Colibacillus und Staphylococcus — welche sie „Necrose segmentaire peri-axile" nennen, gefunden, eigentlich nur in den peripher gelegenen (nicht in den centralen) Nervenfasern des resp. Nervenquerschnittes. Die Veränderungen bestehen in einer segmentweise auftretenden, von der Gegend der Ranvier'schen Schnurringe ausgehenden, von aussen nach innen fortschreitenden, Rarefication der Myelinscheide, wobei schliesslich nur der, oft mehr oder weniger alterierte Achsencylinder nebst Schwann'scher Scheide, aber ohne Kerne und umliegendes Protoplasma, übrigbleiben kann.

Zu diesen Versuchen habe ich Filtrate durch Kitasatos Filter, von Bouillonkulturen von Staphylokokken derselben Herstammung, wie in den vori-

---

[1]) Claude: Myélites aigues par toxines strepto-staphylocciques. Comptes Rendus de la „Société de Biologie". 1896. Seance du 30 Mars.

[2]) Dopter et Lafforgue: Actions des substances Microbiennes sur les nerfs périphériques. Arch. de Médecine expérim. 1901, s. 517.

gen Versuchen, benutzt. Die Bouillonkulturen hatten verschieden lange Zeit vor der Filtration in Kolben im Brütofen gestanden. — Zuerst, und um zu gleicher Zeit zu prüfen, inwiefern resp. wie viel man, bei den vorhergehenden Versuchen mit den ungefähr 24-stündigen Bouillonkulturen auch schon fertig gebildete toxische Substanzen eingespritzt hatte, wurden zwei 24 Stunden alte Bouillonkulturen filtriert und auf die früher beschriebene Weise je einem Kaninchen möglichst aseptisch eingespritzt; ausserdem wurde, wie auch bei den Streptococcusuntersuchungen, vergleichsweise nur einfache Bouillon ebenso einem Kontrolltier eingespritzt. — Die Tiere reagierten im letztgenannten Falle, sowie in einem der mit Filtrat eingespritzten mit keiner, wenigstens keiner nennenswerten, in dem zweiten mit Filtrat eingespritzten Falle mit nur unbedeutender Temperatursteigerung am folgenden Tage; auch sonst war keine deutliche Reaktion zu bemerken. — Als die Tiere nach einigen Tagen getötet wurden, fand man in allen Fällen die Hautwunde in Heilung per primam begriffen, die innere Wunde frei, nur etwas injiciert, und in einem Falle mit unbedeutenden Blutresten um den Nerv.

Der Nerv war, hauptsächlich nur in der Injectionsgegend, ein wenig injiciert und unbedeutend angeschwollen; sonst schien der Nerv, besonders bei den mit Filtrat injicierten Tieren, leicht grauweiss oder nicht so glänzend weiss wie der auf der anderen Seite, zu sein. Alle, der Kontrolle wegen angelegten Kulturen, verblieben steril.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte bei dem mit reiner Bouillon eingespritzten Tiere an der Injectionsstelle, im Epineurium stellenweise etwas Kerne und besonders im Hauptbündel diffuse Alteration einer Anzahl Nervenfasern, vielleicht auch stellenweise leichte Anschwellung des Endoneuriums, sowie hie und da einige Kleinzellen. Dann und wann einzelne kleine Blutungen. — Ein bis zwei cm oberhalb der Injectionsstelle, sind im Epineurium noch ab und zu einige Kerne anzutreffen, sowie in den Nervenbündeln fleckenweise unbedeutende Veränderungen mit diffuser Alteration einzelner Nervenfasern, leichter Anschwellung des Endoneuriums, bisweilen auch mit einigen Kernen. Höher oben, 4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle und 1—2 cm underhalb der Spinalganglien, findet man nur Spuren von ähnlichen fleckenweisen Veränderungen; das Epineurium frei. Im übrigen nichts Besonderes. — Die beiden mit Filtrat einer 24-stündigen Bouillonkultur eingespritzten Tiere zeigten ganz ähnliche unbedeutende Veränderungen, vielleicht doch etwas mehr ausgesprochen.

Dann wurden Filtrate von Bouillonkulturen bereitet, welche verschieden lange Zeit (1 und 2 Wochen, bis ungefähr 1, 2, 3 und 6 Monate) im Brüt-

ofen gestanden hatten; durch Kulturanlegung wurde konstatiert, dass in der Flüssigkeit vor der Filtration noch lebende Bakterien vorhanden waren. Mit jedem Filtrat, das immer alkalisch war und dessen Sterilität natürlich stets geprüft wurde, wurde meist bei 3 Tieren in einen Nervus ischiadicus injiciert; wie gewöhnlich wurde meistens nur soviel von der Flüssigkeit eingespritzt, dass sich eine eben bemerkbare Anschwellung an der Injectionsstelle bildete; bei einigen Tieren wurde jedoch allmählich und unter stärkerem Druck, eine etwas grössere Menge Flüssigkeit (etwa $^1/_2$—$^3/_4$ Spritze) eingetrieben.

Von den Tieren jeder Serie wurde eines nach einigen Tagen, einanderes nach 10—15 Tagen und das etwaige dritte und vierte nach einigen Wochen getötet. Keines starb während der Observationszeit von selbst, wenn nämlich nicht eine fremde Infection hinzukam, was nur ausnahmsweise geschah. Hierbei zeigte es sich dass, aus dem Verhalten der Temperatur, des Gewichts und dem scheinbaren Allgemeinbefinden zu schliessen, sich nach der Einspritzung im allgemeinen keine bemerkbare, oder nur eine geringe Reaction einstellte; die einzelnen Fälle, in welchen eine fremde Infection stattfand, sind natürlich nicht in Berechnung gezogen.

Weiter ist hervorzuheben, dass hierbei sich keine auffallenden Unterschiede zwischen den Filtraten der verschieden alten Kulturen bemerkbar machten.

Was zuerst die Temperatur betrifft, so trat nicht selten, besonders in den ersten Tagen nach der Injection, welche meist während der ersten Stunden von einem Temperaturabfall gefolgt war, eine Steigerung derselben ein, aber dieselbe war gering, etwa bis zu 40°, und kurzdauernd. Ungefähr ebenso oft war auch eine geringe Gewichtsabnahme, besonders in den ersten Tagen nach der Injection, zu konstatieren, welche doch oft bald wieder ausgeglichen wurde. Nur in einzelnen Fällen war diese Gewichtsabnahme etwas bedeutender, und es zeigte sich, dass in diesen in der Regel die oben genannte grössere Dosis eingespritzt worden war. So z. B. ging in einem Falle, wo dem Tiere eine solche grössere Dosis des Filtrats einer eine Woche alten Kultur eingespritzt wurde, das Gewicht während der ersten 18 Tage allmählich von 1850 Gram bis zu ungefähr 1500 Gram herab wonach dasselhe annähernd stabil blieb, bis das Tier, bei scheinbar voller Gesundheit, am 27:ten Tage getötet wurde. In einem andern ähnlichen Falle, wo das Filtrat von einer 2 Monate alten Kultur bereitet war, ging das Gewicht während der ersten 7—8 Tage von 1750 Gram bis 1550 Gram herab, und blieb dann ungefähr stabil, bis das Tier, scheinbar gesund, nach 6 (5) Tagen getötet wurde. Die

Temperatur stieg während der ganzen Zeit im ersten Fall nicht über 39,8° und im zweiten nicht über 39°,6. —

Nur ausnahmsweise kam eine, bald vorübergehende Diarrhoe vor.

In der äusseren, in Heilung begriffenen Wunde war unter der Haut bisweilen bei der Section etwas Oedem, oder ein wenig weissgraues oder käsigeitriges Exsudat anzutreffen; die innere Wunde, um den Nerv herum, welcher in den älteren Fällen mit den umgebenden Partien leicht verwachsen war, war frei, oder zeigte bisweilen Spuren von einem weissgrauen oder grauroten Exsudat, und in den jüngeren Fällen Injection oder unbedeutende Blutreste.

Der Nerv schien meistens, beim Vergleich mit demselben der anderen Seite, nicht so weissglänzend wie dieser, sondern leicht grauweiss, oft auch unbedeutend angeschwollen besonders in der Injectionsgegend, und in den jüngeren Fällen, speciell in letztgenannter Gegend, etwas injiciert.

Das Resultat der *mikroskopischen Untersuchung* ist als dürftig zu bezeichnen, indem die Veränderungen im allgemeinen gering waren. Deswegen ist es auch schwierig einen bestimmten Unterschied zwischen den Effekten der Injectionen der Filtrate der verschieden alten Kulturen zu bemerken, doch schienen die Filtrate der (1) 2—3 Monate alten Kulturen noch am wirksamsten zu sein. — Auch ist hierbei die Quantität der eingespritzten Flüssigkeit von einigem Einfluss.

Die Veränderungen sind in der Injectionsgegend am meisten ausgeprägt. Man findet hier Kerne im Epineurium, stellenweise auch in den Nervenbündeln, nebst diffuser Alteration einer grossen Menge Nervenfasern und Anschwellung des Endoneuriums, bisweilen in den jüngeren Fällen kleine Blutungen. — Jedenfalls sind diese Veränderungen, wenn auch nicht viel so doch ein wenig mehr hervortretend, als nach einer Injection von reiner Bouillon und von Filtrat einer 24-stündigen Bouillonkultur. Meistens nur etwa 2—3 cm weit, zu beiden Seiten der Injectionsstelle, kann man im Epineurium noch einige Kerne antreffen.

In den Nervenbündeln sind die Veränderungen oberhalb der Injectionsgegend entschieden weniger ausgesprochen, als an letztgenannter Stelle, und nehmen im allgemeinen centralwärts ein wenig ab, so dass sie in Schnitten, nahe den Spinalganglien, meistens nur spurweise vorhanden sind. Sie sind fleckenweise, ohne eine bestimmte Localisation, hie und da über den Nervenquerschnitt verbreitet, besonders des Hauptbündels, welches von der Einsprit-

zung auch hier gewöhnlich am meisten getroffen ist, und bestehen, ausser Blutfülle in den jüngeren Fällen, in einer unbedeutenden Anschwellung des Endoneuriums, nebst mehr oder weniger Alteration einer Anzahl Nervenfasern, sowie häufig im Vorhandensein einiger Kerne (niemals aber eigentliche Kernanhäufungen).

In dem peripheren Teil, unterhalb der Injectionsstelle, sind ungefähr dieselben Veränderungen anzutreffen. In den Spinalganglien und Wurzeln sind deutliche Veränderungen nicht gefunden worden.

Ausnahmsweise in einem Falle nach Injection des Filtrats einer 1 Woche alten Kultur, waren in der grauen Substanz des Lendenmarkes einzelne kleine Blutungen vorhanden; übrigens waren auch im Rückenmark keine sicheren Veränderungen zu konstatieren.

Versuche mit älteren Staphylococcuskulturen.

Bei einigen Tieren wurden auch Kulturen, die 4 und 12 Tage im Brütofen gestanden hatten, in den Nerv injiciert. — Die Reaction war im grossen ganzen ungefähr dieselbe wie nach Einspritzung einer 24-stündigen Kultur. Der Tod trat jedoch hier nicht so oft spontan und nicht so früh ein, wie nach Einspritzung einer 24-stündigen Kultur; dagegen war die Gewichtsabnahme eher etwas mehr andauernd und mehr gleichmässig. Um diese Abnahme auch durch Kontrollversuche zu prüfen wurde bei zwei Kaninchen — bei dem ersten etwas mehr, bei dem zweiten etwas weniger als eine $^1/_2$ Spritze — der 12-tägigen Kultur in eine Ohrvene eingespritzt; bei beiden stellte sich, nebst unbedeutender Temperatursteigerung, besonders im Anfange, eine allmählich und ungefähr gleichmässig fortschreitende Gewichtsabnahme ein, bis das erste am 17:ten Tage nach der Einspritzung, in einem kachektischen Zustande, starb; das Gewicht hatte von 1950 bis 1225 Gram abgenommen; die Section zeigte, ausser hochgradiger Abmagerung und Atrophie, nichts auffallendes; Blut steril. Bei dem zweiten Tier trat der Tod am 24:ten Tage ein; das Gewicht hatte von 1975 bis 1400 Gram abgenommen; in einer Lunge eine unbedeutende pneumonische Infiltration; im übrigen nichts auffallendes; Kulturen von Blut und Milz steril.

Die Section der nach Einspritzung in den Nerv, gestorbenen oder getöteten Tiere, ergab der Hauptsache nach ungefähr denselben Befund wie nach Einspritzung der 24-stündigen Kultur, doch schien die Anschwellung des in-

ficierten Nervs hier mehr auf die Injectionsgegend begrenzt und nicht so stark zu sein.

Nur die Kulturen von der Injectionsgegend gaben ein positives Resultat bei den binnen 8 oder 10 Tage nach der Infection, gestorbenen oder getöteten Tieren.

Die *mikroskopische Untersuchung* zeigte an der Injectionsstelle meistens eine bedeutende Kerninfiltration nebst Alteration und Untergang der Nervenfasern, jedoch meistens nicht so stark ausgesprochen, wie nach Einspritzung von 24-stündigen Kulturen. Dagegen waren die Veränderungen schon einige cm oberhalb der Injectionsstelle und von da centralwärts kaum bedeutender als nach Filtratinjectionen und von ungefähr derselben Natur und Ausbreitung wie nach diesen. In den Spinalganglien schienen bisweilen unbedeutende chromatolytische Veränderungen vorhanden zu sein, im Rückenmark aber keine deutlichen Alterationen. — Nur in der Injectionsgegend konnten in den bis 10 Tage alten Fällen Kokken, meist in degenerierten Zustande nachgewiesen werden.

Versuche mit Diplococcus pneumoniae.

Im Anschluss an die Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie, wo man bisweilen nervöse Störungen, insbesondere Lähmungen, während und infolge auch von Pneumonien, oder im allgemeinen bei Pneumococcus-Infectionen observirt hat — es sei hier nur an dem Falle von Fürstner [1]) erinnert, wo in den myelitischen Herden Pneumokokken nachgewiesen wurden [2]) — lag es nahe, auch mit Pneumococcus in dieser Hinsicht experimentell zu arbeiten.

Hierbei seien nur die Untersuchungen von Ballet [3]) und Lebon [4]) genannt, welche bei einem Meerschweinchen und einem Kaninchen, 8 und 10 Tage nach subcutaner, resp. intravenöser Einimpfung von Pneumococcus paralytische Symptome sich entwickeln sahen; der Tod trat 2 resp. 14 Tage darnach ein. Bei der Autopsie und darauffolgender mikroskopischer Untersuchung haben die Verfasser im ersten Falle einen myelitischen Erweichungs-Herd im Lumbalmark, und im dem zweiten starke Blutfülle, wie auch stellenweise kleine Hämorrhagien in der grauen Substanz, besonders in den Vorderhörnern, nebst bedeutender Alteration der Nervenzellen gefunden. *Ballet* hebt hier speciell die grosse Uebereinstimmung des mikroskopischen Befundes des letztgenannten Falles, mit dem, was er bei einem von ihm observierten Falle von „acuter aufsteigender Paralyse", der in 7 Tagen mit dem Tode endete gefunden, hervor.

Von den späteren Untersuchungen seien hervorgehoben, die schon früher (S. 4) citierten von Hoche und Marinesco, sowie die von Roger und Josué [5])

---

[1]) Fürstner: Zur Kenntniss der acuten disseminierten Myelitis. Neurol. Centralblatt. 1899. N:o 4.

[2]) Eine Zusammenstellung der etwas älteren Fälle findet man z. B. bei Boullocue: Des paralysies pneumoniques. Thèse. Paris. 1892.

[3]) Congrès Français de Médecine, Bordeaux. 1895. Fasc. II (1896) p. 339.

[4]) Lebon. l. c.

[5]) Roger et Josué: Un cas de Paralysie ascendante aiguë. La Presse médical. 1898; nach Referat bei Roger: Les maladies infectieuses. 1902: p. 820.

welche nach intravenöser Injection einer Reinkultur des Pneumococcus aus dem Herzblute eines an Landry'scher Paralyse gestorbenen Mannes, bei drei Kaninchen eine Paraplegie sich entwickeln sahen, und bei der mikroskopischen Untersuchung chromatolytische Veränderungen der Vorderhornzellen fanden.

Zu meinen Versuchen wurden hauptsächlich Pneumokokken von Zweifacher Herstammung benutzt. Beide wurden aus den rostfarbenen Sputa zweier an croupöser Pneumonie leidender Patienten der hiesigen medicinischen Abteilung der Universitätsklinik so gewonnen, dass die resp. Sputa ins Peritoneum eines Kaninchens eingespritzt und dann, aus dem Herzblute reinkultiviert wurden.

Beide Kulturstämme zeigten die gewöhnlichen morphologischen Eigenschaften: meistens schwach ovales oder lancettförmiges Aussehen, als Diplokokken bisweilen auch in Ketten gelagert; Deckglaspräparate aus dem Blut der an Pneumokokkensepticämie gestorbenen Tiere, zeigten die charakteristischen Kapselkokken. Auf Glycerin-Agar wuchsen sie im Thermostat als kleine, helle, glasklare Punkte oder runde Kolonien, trübten die Bouillon, meistens unter Bildung von etwas Bodensatz; das Wachstum erlosch gewöhnlich sehr schnell, und sie liessen sich nach Gram färben.

Die Wirkung der beiden Pneumokokkenarten auf Kaninchen war etwas verschieden, indem die Einspritzung der einen in den Nervus ischiadicus, auf gewöhnliche Weise, die Tiere wenigstens nicht in den ersten Tagen darnach tötete, während der andere Pneumococcus meistens in den ersten Tagen, bisweilen in 24 Stunden nach der Einimpfung den Tod des Tieres bewirkte.

Die Versuche — zu welchen im ganzen etwa 30 Tiere benutzt wurden — wurden hauptsächlich mit dem letztgenannten Pneumococcus, teilweise in etwas abgeschwächter Form, ausgeführt und werden die Resultate davon zuerst mitgeteilt.

Die Methodik und die Kontrolle der Tiere waren ganz dieselben, wie in den früheren Versuchen, nur dass etwas häufiger Aufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung oder Bouillon der Agarkulturen, anstatt Bouillonkulturen, benutzt wurden.

Da die Tiere aber in der Regel in den ersten Tagen nach der Einimpfung starben, gelang es nur in einigen Fällen etwas längere Observationsserien zu erhalten, doch nicht über 5—6 Tage dauernde; ein mit abgeschwächter Kultur geimptes Tier wurde beinahe 3 Monate am Leben erhalten. Das Ge-

wicht nahm hier während der ersten Tagen eher etwas stärker ab als nach Staphylokokkeninfection und besonders bei den Tieren, welche länger als 24 Stunden lebten trat in der Regel am 2:ten Tage Temperatursteigerung ein, oft mehr intensiv — nicht selten über 41,0 — und anhaltend, d. h. bis zum Todes-Tage, wo in der Regel ein Temperaturfall eintrat, oder den Tag vorher, auch wenn das Tier 5—6 Tage am Leben blieb.

Diarrhoe war nur selten vorhanden, dagegen oft Dyspnoe an dem, oder den letzten Tagen, und, wie die Section später zeigte, meistens in Verbindung mit pneumonischen Infiltrationen. Lähmungen kamen nicht vor, mit Ausnahme einer gewissen, bisweilen sehr starken Schwäche und Unsicherheit des inficierten Beines.

Bei den etwa 24 Stunden nach der Infection gestorbenen, oder in der Agonie getöteten Fällen, fand man oft ein wenig, zuweilen hämorrhagisches, häufiger aber mehr gelatinöses, oder schleimig-fibrinöses, graues Exsudat in der Wunde um den Nerv herum, welches in älteren Fällen gewöhnlich viel reichlicher vorhanden war und ein mehr gelblich-graues, bisweilen etwas mehr trocknes, käsig-eitriges Aussehen hatte; das ganze Bein war auch zuweilen ödematös.

Der Nerv war deutlich geschwollen, wenn auch gewöhnlich am meisten in der Injectionsgegend, in der Regel jedoch nicht sehr stark, grau- oder graurötlich gefärbt, und besonders in den ersten Tagen oft lebhaft injiciert.

Die Rückenmarksmeningen, besonders im Lendenteil, zeigten bisweilen etwas Injection; dagegen war am andern Nervus ischiadicus keine Veränderungen zu finden.

Die inneren Organe zeigten meistens Blutfülle; die Milz war oft deutlich geschwollen; auch pneumonische Infiltrationen der Lungen, in welchen bisweilen typische Kokken nachgewiesen werden konnten, waren kein seltener Befund. Ausnahmsweise war peritoneale Reizung vorhanden.

Kulturell waren typische Pneumokokken in der Regel in dem Exsudat und in dem inficierten Nerv, oft auch im Blut und den inneren Organen, insbesondere der Milz, nicht selten auch im Rückenmark nachzuweisen; die Tiere starben aber, wie erwähnt, in den ersten 6 Tagen nach der Infection.

Nur ein einziges mit einer, infolge des relativ langen Laboratoriumlebens des resp. Kokkus, abgeschwächten Kultur, inficiertes Tier blieb am Leben und als es beinahe drei Monate nach der Infection getötet wurde, zeigten sich alle Kulturen steril (s. Versuch XII); nur unbedeutendes eingetrocknetes Exsudat, um den Nerv herum an der Injectionsstelle, war vorhanden und der Nerv leicht grauweiss, kaum verdickt. —

Mikroskopische Untersuchung.

Die Methodik war auch hierbei ganz dieselbe wie bei den früheren Untersuchungen.

Schon 24 Stunden nach der Infection findet man auf Querschnitten von der Injectionsstelle des Nervs, neben geringen Blutungen, eine stellenweise starke oder sogar compacte Kerninfiltration im Epi- und Perineurium, teilweise auch in den Nervenbündeln, vorzugsweise im Hauptbündel, welches von der Einspritzung öfters am meisten getroffen war. Eine bedeutende Alteration und Zerfall oder Untergang von Nervenfasern ist auch vorhanden. — Kokken, meist von etwas ovaler, dann und wann auch von mehr lancettartiger Form sind auch reichlich zu finden, teils in Haufen beisammen, teils mehr isoliert und dann meist als Diplokokken.

Von der Injectionsstelle an nehmen, sowohl peripher- als centralwärts die histologischen Veränderungen stark ab; so z. B. findet man schon 2—3 cm oberhalb dieser Stelle, viel weniger Kerne im Epineurium; im Hauptbündel ist oft eigentlich nur ein schmaler, mehr oder weniger vollständiger Ring von in und an der inneren Seite des Perineuriums, meist nicht sehr dicht zusammenliegenden Kernen anzutreffen, von welchem auch bisweilen Streifen von Kernen sich ein wenig zwischen den Nervenfasern gegen die mehr centralen Teile des Bündelquerschnittes hin erstrecken; mehr isoliert liegende Kerne, oder Gruppen von solchen kommen hie und da im Inneren des Bündels vor.

Meistens in Verbindung hiermit findet man auch etwas diffuse Alteration einzelner Nervenfasern; auch kleinere Blutungen sind bisweilen vorhanden; dagegen trifft man hier in, und im Anschluss zu den infiltrierten Partien, oft relativ wenig, Kokken (siehe Fig. 6). Die kleinen Nervenbündel sind gewöhnlich weniger verändert und enthalten auch weniger Bakterien.

Einige cm höher, näher den Spinalganglien, sind oft, ausser Blutfülle, keine auffallenden histologischen Veränderungen mehr zu konstatieren; aber schon um diese Zeit kann man oft reichlich Kokken, hauptsächlich im innersten Teil, des Perineuriums und im grossen Lymphraume, innerhalb desselben, finden; ausnahmsweise trifft man auch Kokken in einem kleinen Blutgefässe (vergleich die Fig. 6 und 7).

Die entsprechenden Spinalganglien sind gewöhnlich sehr blutreich, bisweilen auch kleine Blutungen in der Kapsel; im übrigen meist keine Veränderungen; dagegen sieht man zuweilen einzelne Kokken, oder Diplokokken in der Kapsel, ausnahmsweise auch in einem kleinen Blutgefässe (s. Fig. 8).

Auch in dem, oft hyperämischen Rückenmark, besonders Lendenmark, kann man hie und da in einem Blutgefäss, ausnahmsweise auch in und zwischen den Meningen (bisweilen in Verbindung mit einer Blutung) einzelne Kokken, gewöhnlich Diplokokken, finden.

In den etwas älteren, 2—6 Tage alten, Fällen, sind die Veränderungen in dem Nerv wohl mehr entwickelt, doch im allgemeinen lange nicht in dem Grade wie nach Streptococcus- und Staphylococcus-Infection, und oft auch nicht so gleichmässig und nach so, so zusagen, bestimmten Regeln localisiert. Doch nehmen auch hier die Veränderungen centralwärts in der Regel ab. Die Kerninfiltration, welche oft nicht sehr bedeutend ist, ist hier bisweilen im Epineurium relativ stark ausgesprochen, auch in Querschnitten 4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle und sogar noch höher d. h. näher den Spinalganglien. In den Nervenbündeln selbst ist meist keine ausgebreitete, wenn auch bisweilen intensive, Kerninfiltration zu finden. Die Kerne sind hier oft, besonders im Hauptbündel, wo sie gewöhnlich am reichlichsten vorkommen, vorzugsweise im innersten Teil des Perineuriums und innerhalb desselben, in der Randzone gelagert, teils mehr continuirlich ringförmig, teils nur stellenweise, von wo oft lange ebenso infiltrierte Streifen sich ins Innere des Bündels ziehen (Fig. 9); oft findet man jedoch auch hier und da kleinere Kerninfiltrationen, scheinbar mehr freiliegend im Innern des Bündels. Bisweilen sind nur wenig Kerne in den Nervenbündeln im allgemeinen vorhanden (s. z. B. Versuch XI).

In Übereinstimmung hiermit findet man relativ wenig Alteration und Untergang der Nervenfasern; dagegen ist die Anschwellung des Endoneuriums, besonders da wo nur wenig Kerne vorhanden sind, oft deutlich hervortretend; kleine Blutungen sind auch bisweilen anzutreffen.

Kokken, meistens Diplokokken, konnten auch in den 6 Tage alten Fällen — ältere waren nicht bei dem ursprünglichen Virulenzgrade des gebrauchten Kulturstammes zu haben — nachgewiesen werden, aber im allgemeinen nicht sehr reichlich und oft teilweise in degeneriertem Zustande, besonders in den 5—6 Tage alten Fällen; in den Nervenbündeln gewöhnlich am reichlichsten im grossen Lymphraum innerhalb des Perineuriums und dessen Umgebung, sowie von dort stellenweise strahlenförmig nach Innen. Auffallend war es bisweilen im selben Präparat zu sehen, wie die Kokken da, wo Kerne reichlicher angesammelt waren, z. B. stellenweise am inneren Rande des Perineuriums, meistens nur sehr sparsam und oft degeneriert vorkamen; während sie zuweilen an anderen Stellen, speciell im und am inneren Rande des Perineuriums, aber auch mitunter zwischen den Nervenfasern, wo noch keine oder nur sehr wenig Kerne zufinden waren, beinahe dicht angehäuft lagen (siehe Fig. 9).

T XXX.

In den entsprechenden Spinalganglien, welche oft hyperämisch sind, kann man bisweilen, auch wenn der Nerv, besonders im oberen centralen Teil, ziemlich frei ist, stellenweise eine leichte Kerninfiltration in der Kapsel und an deren inneren Rande finden, zuweilen auch ein wenig im Perineurium der anliegenden motorischen Wurzel, sowie Alteration besonders einiger der nächstanliegenden Ganglienzellen. Speciell an diesen Stellen findet man dann auch, oft jedoch nur einzelne, Diplokokken, bisweilen auch zwischen den nächstanliegenden Ganglienzellen (siehe Fig. 10). Hie und da kann man ebenso solche Kokken in einem Blutgefässe sehen.

Nicht selten trifft man im Rückenmark, eigentlich nur in dessen grauer Substanz, bisweilen auch in den Meningen, kleine Blutungen, oft nebst einigen Kernen, sowie Zerfall des Gewebes; in der Regel findet man dabei auch etwas Kokken (siehe die Fig. 11—12). Einzelne Kokken, resp. Diplokokken kommen auch in Blutgefässen, sowie dann und wann, zuweilen sehr reichlich, besonders im Lendenteil, in und zwischen den Meningen, ausnahmsweise zwischen die angrenzenden Nervenfasern eindringend, bisweilen, wie es scheint vorzugsweise im Umkreise der hinteren Wurzeln, namentlich auf der inficierten Seite, zuweilen auch in den Septen, speciell Septum post.; hierbei ist oft eine mässige Kernvermehrung in den Meningen zu sehen.

In einem beinahe 3 Monate alten, mit einer, durch etwas längeres Leben auf Nährmedien abgeschwächten Kultur, inficierten Fall, fand man im centralen Teil des Nervs nur relativ unbedeutende fleckförmig verteilte Veränderungen (siehe Versuch XII und Fig 13), aber keine Bakterien. —

Als Beispiele werde ich nur einige meiner Versuche hier in Kürze anführen.

Versuch IX. 25 Stunden.

Kaninchen 11. Gewicht 1700 Gram. Temp. 39°,1.

Den 3. VI. 1901 um 12 Uhr, wurde in den linken Nervus ischiadicus eingespritzt von einer 22 Stunden alten Bouillonkultur eines Pneumococcus, der schon einige Tiere durchwandert hatte. Temperatur abends 38°,3.

Den 4. VI. Morgens Gewicht 1620 Gram. Temp. 41,1°. Etwa um 1 Uhr sah das Tier sehr angegriffen aus, Respiration angestrengt; es wurde getötet. Section unmittelbar danach: unbedeutendes gelatinös-fibrinöses Exsudat in der Wunde um den Nerv herum. Der Nerv lebhaft injiciert, graurötlich, besonders in der Injectionsgegend leicht angeschwollen; die Organe blutreich, die Milz scheint etwas vergrössert zu sein.

Die Kulturen vom Exsudat, Nerv, Blut, und Milz zeigten typische Pneumokokk-Kolonien.

N:o 1.

Mikroskopische Untersuchung.

Querschnitte von der Injectionsstelle zeigen stellenweise eine starke Kerninfiltration im Epineurium und Perineurium, teilweise auch in den Nervenbündeln, besonders im Hauptbündel, sowie eine entsprechende Alteration und Untergang von Nervenfasern; hie und da kleine Blutungen. In den infiltrierten Stellen etwas Kokken, meistens als Diplokokken.

Etwa 3 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man über einen grossen Teil der Peripherie, besonders die eine Hälfte des Hauptbündelquerschnittes sich erstreckend eine ziemlich bedeutende Kern-Infiltration im Perineurium, hauptsächlich in dessen innerem Teil, und am inneren Rande desselben, von wo auch zuweilen kurze Streifen von Kernen sich zwischen die Nervenfasern hin einschieben, sowie eine diffuse Alteration einzelner angrenzenden Nervenfasern (s. Fig. 6). In den kleinen Nervenbündeln nur unbedeutende, ähnliche Veränderungen; hie und da im Epineurium Kernansammlungen. Hauptsächlich in und an den infiltrierten Partien findet man etwas, doch nicht allzuviel, Kokken.

Schnitte 5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle zeigen, ausser starker Blutfülle, stellenweise in dem innersten Teil des Perineuriums des Hauptbündels und an dessen innerem Rande reichlich Kokken, welche hie und da ein wenig zwischen die angrenzenden Nervenfasern eindringen (s. Fig. 7); in Verbindung hiermit bisweilen einige Kerne und auch kleine Blutungen.

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle findet man im Epineurium stellenweise eine starke Kerninfiltration, teilweise auch besonders im Hauptbündel, vorzugsweise in den peripheren Teilen desselben; nur wenig Kokken nachweisbar.

Ein Vergleich der beiderseitigen entsprechenden Spinalganglien zeigt eine grössere Blutfülle auf der linken inficierten Seite, (hier auch zuweilen kleine Blutungen); hie und da kann man bei Durchmusterung mehrerer Präparate Kokken in einem Blutgefässe finden, stellenweise auch einzelne Diplokokken in der Kapsel, ausnahmsweise auch zwischen den angrenzenden Ganglienzellen (siehe Fig. 8).

In den blutreichen Meningen und im Rückenmark, speciell des Lendenteiles, findet man dann und wann in einem Blutgefässe einzelne Kokken oder Diplokokken, im übrigen nichts Besonderes, auch nichts im rechten Nervus ischiadicus.

2 Tage. **Versuch X.**

Kaninchen 5. Gewicht 2050 Gram. Temp. $38^{0},_{9}$.

Den 28. V. 1901 um 1 Uhr, wurde in den linken Nervus ischiadicus von einer 24 Stunden alten Bouillonkultur eines Pneumococcus, der 2 Kaninchen durchwandert hatte, eingespritzt.

Den 29. V. Gewicht 1950 Gram. Temp. $40^{0},_{1}—40^{0},_{5}$.

Den 30. V. um 9 Uhr Morgens Gewicht 1900 Gram; Temperatur $40^{0},_{2}$. Tod etwa um 2 Uhr, Autopsie beinahe unmittelbar darnach: das ganze linke Bein oedematös; in der Wunde um den Nerv herum etwas gelatinös-fibrinöses Exsudat; der Nerv injiciert, leicht grau und ein wenig angeschwollen, am meisten in der Injectionsgegend. Das Rückenmark, d. h. seine Meningen, scheinen etwas injiciert zu sein. Die inneren Organe blutreich, Milz etwas vergrössert.

Kulturen vom Exsudat und Nerv zeigten typische Pneumokokk-Kolonien, deren Natur auch durch mikroskopische Untersuchung kontrolliert wurde.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle findet man reichlich Kerne im Epi- und Perineurium, teilweise auch im Hauptbündel; speciell nahe dem Centrum des Querschnittes desselben eine begrenzte Partie mit beinahe compacter Kerninfiltration und entsprechendem Untergang von Nervenfasern; besonders einige angrenzende Nervenfasern diffus alteriert. Die kleinen Nervenbündel weniger berührt. Hie und da kleine Blutungen. Ziemlich reichlich Kokken und Diplokokken, bisweilen auch einzelne in einem Blutgefäss.

Schnitte 2—3 cm oberhalb der Injectionsstelle zeigen eine bedeutende Kerninfiltration im Epineurium, nebst kleinen Blutungen. Im Hauptbündel, über einen grossen Teil der Peripherie verbreitet im inneren Teil des Perineuriums und am inneren Rande desselben etwas Kerne, welche stellenweise von hier streifenweise zwischen und um die Nervenfasern eindringen; ein Teil der angrenzenden Nervenfasern diffus alteriert. Ausserdem nahe dem Centrum ein Fleck, welcher ziemlich dicht kleinzellig infiltriert ist. Hauptsächlich in und um die infiltrierten Stellen etwas Kokken; bisweilen auch in einem Blutgefässe.

Etwa 5 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man nur wenig Kerne im Epineurium; dagegen begegnet man, wenn auch in viel geringerer Zahl als an der vorhererwähnten Stelle, Kernen im Hauptbündel, stellenweise in und am inneren Rande des Perineuriums, von wo aus mehrfach lange streifenförmige oder netzwerkartige, doch nicht dichte Kerninfiltrationen, tief hinein ins Bündel, bis in die Nähe des Centrums des Querschnittes, eindringen; ausserdem findet man in der Gegend des Centrums, wie ein Netzwerk von etwas infiltrierten Streifen oder Stellen (siehe Fig. 9); hie und da auch kleine Blutungen. Viele von den umgebenden oder angrenzenden Nervenfasern sind etwas alteriert. Die kleinen Nervenbündel weniger angegriffen. In und um die infiltrierten Stellen, besonders in den centralen Teilen des Querschnittes, findet man etwas Kokken, meistens als Diplokokken und oft degeneriert, dagegen viel reichlicher hie und da im Lymphraume am Innenrande des Perineuriums, wo noch keine oder nur einzelne Kerne vorhanden sind und von wo sie stellenweise zwischen die Nervenfasern eindringen, diese teilweise mehr oder weniger alterirend und zerstörend (s. Fig. 9 z).

In den Spinalganglien findet man hie und da in der Kapsel, wo auch stellenweise eine unbedeutende Kernvermehrung vorkommt, sowie ausnahmsweise tiefer hinein zwischen den Ganglienzellen, einzelne Kokken, oder Diplokokken, welche man auch bisweilen hier, wie im Rückenmark oder dessen Meningen, in einem Blutgefässe antreffen kann.

Versuch XI. 4 Tage.

Kaninchen 10. Gewicht 1960 Gram. Temp. 38°,9.

Den 3. VI. 1901 um 12 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus von derselben Pneumokokk-bouillon wie im Versuch IX eingespritzt. Temperatur Abends 38°,2.

Den 4. VI. Gewicht 1800 Gram. Temp. 40,5—40°,8.

Den 5. VI. Gewicht 1730 Gram. Temp. 40,9—41°,0.

Den 6. VI. Gewicht 1710 Gram. Temp. 40,7—39°,5.

Den 7. VI. 9 Uhr Gewicht 1620 Gram. Temp. 35°,6. Der Tod ungefähr $^1/_2$ Stunde später. Autopsie beinahe unmittelbar darauf: in der Wunde um den Nerv herum etwas, leicht graugelbliches fibrinös-eitriges oder käsiges Exsudat. Der Nerv leicht injiciert, etwas grau gefärbt und angeschwollen, besonders in der Injections-

gegend. Die Organe blutreich. Milz etwas vergrössert. In der rechten Lunge eine pneumonische Infiltration.

In Kulturen vom Exsudat, Nerv, Milz und Blut typische Pneumokokk.-Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung.

In Querschnitten von der Injectionsgegend findet man eine bedeute Kerninfiltration im Epineurium und Perineurium, nur wenig in den Nervenbündeln, sowie auch etwas, teilweise degenerierte Kokken und Diplokokken. — 2—3 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man noch etwas Kerne im Epineurium, sehr wenig in den Nervenbündeln, wo auch einzelne unbedeutend alterierte Nervenfasern vorkommen; auch nur wenig Kokken zufinden, bisweilen in einem Blutgefäss.

2—3 cm höher, d. h. etwa 5 cm oberhalb der Injectionsstelle, sind die Veränderungen noch geringer.

Schnitte 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle zeigen stellenweise eine bedeutende Infiltration im Epineurium, etwas geringer auch im Perineurium, sowie gleichzeitig bisweilen reichlich Kokken; die Nervenbündel sind nur wenig berührt.

In den entsprechenden Spinalganglien kann man stellenweise etwas Kerninfiltration in der Kapsel — sowie im Perineurium der anliegenden motorischen Wurzel — finden, und dann auch bisweilen einige Kerne am Innenrande desselben; gewöhnlich trifft man dabei etwas Kokken, resp. Diplokokken, bisweilen auch tiefer hinein zwischen den Ganglienzellen, wovon einige etwas chromatolytisch alteriert sein können (siehe Fig. 10).

In Schnitten von dem blutreichen Rückenmark, findet man hie und da etwas Kokken in den Meningen, wie es scheint mit gewisser Vorliebe im Lendenmark um die Hinterwurzeln herum; zuweilen auch etwas in die Septa eindringend; bisweilen in Verbindung hiermit auch etwas Kernvermehrung; die motorischen Wurzeln scheinen frei zu sein. Ausserdem trifft man nicht so selten in einem Blutgefässe Kokken, sowie dann und wann kleine Blutungen in den Meningen, besonders aber im Rückenmark, namentlich in der grauen Substanz, oft zugleich etwas Kerne, Kokken und ein geringer Zerfall des Gewebes (s. Fig. 11—12).

Im rechten Nervus ischiadicus sind keine Veränderungen zu konstatieren.

In den infiltrierten Partien der rechten Lunge kamen Kokken und Diplokokken vor.

82 Tage. **Versuch XII.**

Kaninchen 23. Gewicht 2700 Gram. Temperatur $38^{0},_{8}$.

Den 3. VIII. 1901 wurde in den linken Nervus ischiadicus eingespritzt, von einer 24 Stunden alten Bouillonkultur eines Pneumococcus desselben Kulturstammes, wie in den früheren Versuchen, der aber durch relativ langes Laboratorienleben in seiner Virulenz abgeschwächt war. Temperatur Abends $39^{0},_{1}$.

Den 4. VIII. Gewicht 2580 Gram. Temp. $39,_{3}{}^{0}$. Während der Zeit vom 5. VIII.—22. X. wechselte das Gewicht zwischen 2500—1900 Gram; die Temperatur zwischen $38^{0},_{6}$ und $39^{0},_{7}$; das Tier schien die ganze Zeit gesund zu sein.

Den 23. X. Gewicht ungefähr 2000 Gram. Temperatur $39^{0},_{3}$; das Tier, welches sich frei bewegte und auch sonst in gutem Zustande zu sein schien, nur etwas abgemagert, wurde getötet und unmittelbar darauf seciert: in der Wunde um den Nerv herum ein wenig, eingekapseltes, käsiges Exsudat. Der Nerv scheint nicht

ganz von derselben weissen Farbe zu sein wie der rechtseitige, vielleicht auch ein wenig dicker.

Von den inneren Organen nichts Besonderes. Alle Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen eine, stellenweise bedeutende Verdickung, sowohl des Epineuriums und Perineuriums, als speciell des Endoneuriums, besonders des Hauptbündels; man findet hier auch etwas, hauptsächlich ovale, oder spindelförmige Kerne. Die restirenden Nervenfasern sind meistens etwas schmal, haben aber übrigens ein relativ normales Aussehen. Nirgends Bakterin anzutreffen. Schon 1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle ist die Verdickung und auch Kernvermehrung des Epi- und Endoneuriums weniger hervortretend, und in Schnitten 5—6 cm oberhalb dieser Stelle, ist im Epineurium und Perineurium stellenweise eine kaum bemerkbare Kernvermehrung vorhanden; in dem Hauptbündel findet man hier mehr fleckenweise etwas Verdichtung des Endoneuriums, Vermehrung der Kerne sowie eine entsprechende Verschmälerung und Alteration der Nervenfasern (s. Fig. 13); die kleinen Nervenbündel sind weniger alteriert. —

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle findet man ungefähr dieselben Veränderungen wie an genannter Stelle; auch hier keine Bakterien.

In den Spinalganglien und dem Rückenmark keine deutlichen Veränderungen.

Bei drei Tieren wurde, wie bei den früheren Versuchen, auch in's *Rückenmark* von der Bouillonkultur eingespritzt; alle Tiere starben den folgenden Tag.

Von den Veränderungen sei hier nur das, beinahe in der ganzen Länge des Rückenmarkes, im Centralkanal vorkommende zellreiche Exsudat hervorgehoben (s. Fig. 14).

Als Beispiel wird nur folgender Fall in Kürze angeführt.

Versuch XIII.

Kaninchen 2. Gewicht 3090 Gram. Temperatur $38^{0},_{8}$.

Den 2. VII. 1901 um 11 Uhr wurde, nach Eröffnung des Rückgratskanals, in das Rückenmark (oberste Lendenteil) von einer 24 Stunden alten Pneumokokkbouillon eingespritzt. Nach der Narkose grosse Schwäche der Hinterbeine. Temperatur Abends $35^{0},_{4}$.

Den 3. VIII. Morgens Gewicht 2980 Gram. Temperatur $36^{0},_{0}$, beinahe vollständig gelähmt. Um $11,_{30}$ in der Agonie, getötet; Autopsie unmittelbar darauf. In der Wunde am Rückenmark ein wenig Blutcoagula; die Meningen injiciert; die inneren Organe blutreich.

In den Kulturen typische Pneumokokk.-Kolonien vom Rückenmark und Blut.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle, im obersten Lendenteil, zeigen die Meningen meistens kleinzellig infiltriert; ein grosser Teil der grauen Substanz und die inneren Teile der Vorderstränge, sowie die Hinterstränge, sind meistens ganz zerfallen und zerstört, teilweise mit viel Kernen und Blutungen. In diesen Partien findet man auch Kokken und Diplokokken, hie und da sehr reichlich.

Schnitte vom unteren, mittleren und oberen Dorsalteil geben ein ungefähr ähnliches Bild, d. h. ausser Blutfülle, etwas Kerninfiltration in den Meningen, teilweise auch in den Septen; in dem Centralkanal, der oft epithelentblössten Wand anliegend, mehr oder weniger zellenreiche körnige Masse mit einzelnen Diplokokken hie und da; die nächste Umgebung des Centralkanals auch zellig infiltriert; ausnahmsweise kleine Blutungen. Kokken und Diplokokken sind im allgemeinen in den alterierten Partien nur wenig zu finden.

In Schnitten vom Cervicalteil ist die nächste Umgebung des Centralkanals weniger alteriert, in übrigen ungefähr derselbe Befund wie im Dorsalteil (s. Fig. 14). Unterhalb der Injectionsstelle, im mittleren und unteren Lendenteil, ungefähr dieselben Veränderungen wie im Cervicalteil.

Auch in der Kapsel der Lendenganglien sowie im Perineurium der anliegenden motorischen Wurzel, speciell in der dem Rückenmark zugekehrten Seite derselben, findet man ein wenig kleinzellige Infiltration.

Einige Versuche sind auch mit Injection von 3 Tage alter Bouillonkultur gemacht. Der Effect, sowohl was Gewichts- und Temperatur-Verhältnisse betrifft, war hier viel geringer als nach Einspritzung einer 24-stündigen Kultur derselben Herstammung; der Tod trat während der ersten Wochen gewöhnlich nicht spontan ein; auch die mikroskopischen Veränderungen, in der Regel auf den Nerv beschränkt, waren meistens unbedeutend. Hauptsächlich nur in der Injectionsgegend, wo auch die Alterationen mehr ausgesprochen waren, konnten Bakterien bei den, in den ersten Tagen nach der Infection getöteten Tieren nachgewiesen werden.

Der Vollständigkeit wegen seien hier auch mit einigen Worten die Resultate der Versuche (12 an Zahl) mit Einspritzung in den Nerv von dem anderen, früher genannten, weniger virulenten Kulturstamme mitgeteilt. Die Virulenz desselben war so schwach, dass die Tiere nach Einspritzung in den Nerv — ausser einem, welches einige Stunden nach der Infection, wohl hauptsächlich infolge der Narkose zu Grunde ging — nicht spontan starben, wenigstens nicht in den nächsten Tagen oder Wochen; längere Zeit wurden die

Tiere nicht am Leben erhalten; einige wurden schon nach einem oder einigen Tagen getötet. Die Reaction nach der Infection war auch schwach; nur selten kam eine grössere Temperatursteigerung vor. Bemerkenswert war doch die oft eintretende, wenn auch nicht allzu grosse Gewichtsabnahme, nicht nur in den ersten Tagen, sondern oft auch im weiteren Verlaufe, bis die Tiere getötet wurden, so z. B. nahm ein Tier, welches bei der Infection 1610 Gram wog, allmählich und gleichmässig ab bis es 26 Tage später, übrigens wenigstens scheinbar gesund, getötet wurde; es wog dann 1400 Gram. Ein anderes Tier nahm während 14 Tage von 2200 Gram allmählich bis 1620 Gram ab; nur unbedeutende Temperatursteigerungen (etwa 40°) kamen in den ersten Tagen nach der Infection vor. Die Section zeigte in den beiden Fällen, ausser allgemeiner Abmagerung und unbedeutenden lokalen Veränderungen, nichts Besonderes.

Bei den während der ersten Woche, sowie auch einige Tage später getöteten Tieren, konnten meistens typische Kokken in dem, in nur geringem Grade vorhandenen Exsudate, sowie in dem Nerv, namentlich in der Injectionsgegend nachgewiesen werden, niemals im Rückenmark, Blut oder in den inneren Organen.

Makroskopisch war oft ein Oedem des ganzen Beines zu finden, welches, besonders in der Wundgegend, bei den, in den ersten Tagen nach der Infection getöteten Tieren, bisweilen ein hämorrhagisches Aussehen hatte. Wenn die Tiere einige Tage, oder länger am Leben blieben, war meistens in der Wunde, um den Nerv herum, ein wenig gelatinöses oder gelatinös-eitriges oder käsiges Exsudat vorhanden.

Der Nerv war, aber hauptsächlich in der Injectionsgegend, meistens etwas injiciert, unbedeutend geschwollen und leicht grau gefärbt; gewöhnlich waren diese Veränderungen doch im obersten Teil des Nervs, nahe den Spinalganglien, kaum mehr zu bemerken.

An der Injectionsstelle findet man *mikroskopisch* gewöhnlich etwas Kerne, sowohl im Epineurium, als in den Nervenbündeln, besonders dem Hauptbündel, sowie Alteration und Destruction von einer Anzahl Nervenfasern. Sowohl peripherwärts, als centralwärts, nehmen die Veränderungen ab; so z. B. findet man in der Regel schon 4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle keine deutlichen, oder nur unbedeutende Veränderungen: hie und da einige Kerne im Epineurium und in den Querschnitten der Nervenbündel, fleckenweise leichte Anschwellung des Endoneuriums nebst Alteration einzelner Nervenfasern, sowie geringe Kernvermehrung. Höher oben, näher den Spinalganglien, sind oft kaum mehr deutliche Veränderungen anzutreffen.

Versuche mit Pneumococcus-Filtrat.

Versuche wurden hier nur gemacht mit Filtraten von Bouillonkulturen des erstbeschriebenen, mehr virulenten Kulturstammes, welche in Kolben, 24 Stunden, 1 Woche, etwa 2 und 5 Monate, im Thermostat gestanden hatten. Nur in den 24 Stunden und 1 Woche alten Kulturen konnten lebende Bakterien noch kulturell nachgewiesen werden.

Die Versuchsanordnung war hierbei übrigens ganz dieselbe wie bei den Untersuchungen mit Staphylococcusfiltrat; doch wurden niemals grössere Dosen Filtrat eingespritzt.

Im allgemeinen kam nach der Injection keine oder eine nur geringe Reaction vor, am wenigsten mit Filtraten von 1 Woche alten und speciell von den 24 Stunden alten Kulturen.

Besonders nach Injection der Filtrate von den etwa 2 Monate alten Kulturen kam oft denselben oder folgenden Tag eine geringe, kurz dauernde Temperatursteigerung (etwa 40°) und Gewichtsabnahme vor; ausnahmsweise leichte Diarrhoe. — Bei einem Tiere wurde des Vergleiches wegen, von derselben etwa 2 Monate alten Bouillonkultur, welche zu den Filtrationsversuchen benutzt wurde, eine Einspritzung gemacht, mit ungefähr demselben oder etwas grösserem Effect, d. h. nur unbedeutende Temperatursteigerung und geringe Gewichtsabnahme.

Bei den, in scheinbar voller Gesundheit getöteten Tieren, waren die Wundränder oft ein wenig oedematös, und, namentlich bei den mit 2 Monate alter Kulter injicierten Tieren, ein wenig graues, fibrinöses Exsudat in der Wunde um den Nerv herum. Der Nerv schien oft leicht geschwollen und grauweiss, oder nicht so glänzend weiss wie der anderseitige Nerv zu sein, und besonders bei den, während der ersten Tage nach der Einspritzung getöteten Tieren, etwas injiciert, speciell in der Einspritzungsgegend.

Die mikroskopischen Veränderungen waren ganz von derselben Natur und Ausbreitung wie nach Injection der Staphylococcusfiltrate, aber eher etwas mehr ausgesprochen, namentlich nach Einspritzung des Filtrates der 2 Monate alten Kultur; und auch ungefähr ähnlich denselben nach Einimpfung mit der oben beschriebenen schwächer virulenten Pneumokokkenkultur, jedoch etwas geringer, namentlich in der Injectionsgegend; vergleiche z. B. Fig. 15, welche nach einem Präparate eines Schnittes 5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle eines Tieres gemacht ist, das am Abend und folgenden Morgen nach Einspritzung um 1 Uhr des Filtrates der zweimonatlichen Kultur etwas Temperatursteigerung (ungefähr 40°) zeigte, und zwei Tage nach der Injection getötet wurde.

Versuche mit Bacterium coli.

Die klinischen Erfahrungen über die Einwirkung des Bacillus coli auf das Nervensystem sind noch sehr dürftig und auch die relativ spärlichen experimentellen Untersuchungen, das Nervensystem betreffend, hauptsächlich nach intravenöser Injection mit diesem Bacillus, welcher wohl mehr als ein Collektivbegriff aufzufassen ist, sind nicht mit einander gut komparabel, da die Kulturstämme verschiedener Herstammung oft von so verschiedener Natur sind.

1892 machten Gilbert und Lion[1]) in der „Société de Biologie“ in Paris eine Mitteilung über ihre Versuche mit intravenöser Injection von Colonbacillkulren bei 13 Kaninchen, wovon 4, 12 bis 49 Tage nach der Infektion paralytische Symptone gezeigt haben sollen, und 5—22 Tage darnach starben; die angegebenen Veränderungen bestanden, ausser Blutfülle, in 3 Fällen hauptsächlich nur in Alteration der Vorderhornzellen.

Bei einer grösseren Anzahl Kaninchen haben Thoinot und Masselin [2]), 1894, intravenöse Injection von Colikulturen gemacht, und auch bei einer relativ noch grösseren Anzahl paralytische Symptome bemerkt; eine stark ausgesprochene Cachexie entwickelte sich bei den Tieren, welche vor dem Tode oft extrem abgemagert waren. Diarrhoe war ein sehr gewöhnliches Symptom. Auch hier scheinen Vorderhornzellalterationen die Hauptrolle gespielt zu haben. Hier sei noch erinnert an die schon S. 4 angeführten Versuche von Hoche und Marinesco.

Zu meinen, wie auch zu den in den folgenden Aufsätzen beschriebenen Untersuchungen, ist beinahe ausschliesslich ein Bacterium coli benutzt, der von

---

[1]) Gilbert et Lion: Des paralysies produites par le bacille d'Escherich. Comptes rendus de la Société de biologie. Paris. 13 février 1892.

[2]) Thoinot et Masselin: l. c.

Dr. Faltin aus dem Urin eines Patienten[1]) mit Cystitis, Pyelitis und recto-vesicaler Fistel, reinkultiviert worden ist. — Die betreffende Bakterie ist ein polymorphes, in hängendem Tropfen sich langsam bewegendes, nach Gram sich nicht färbendes, kurzes Stäbchen. In Gelatineplatten bilden sich dünne, leicht bläuliche, transparente Flächenkolonien, welche eine bedeutende Grösse erreichen können (bis 2 cm in Diameter); die tiefen Kolonien sind scharf gerandet, „wetzsteinförmig"; auf schiefem Agar grauweisse, als ganz junge in durchfallendem Lichte perlmutterglänzende, scharf gerandete, bis 0,5 cm in Diameter messende Kolonien, welche später etwas opak werden. Im Gelatinestich kräftiges, perlschnurartiges Wachstum; die Auflage erreicht bald die Wände des Rohres; niemals Liquefaction. In Bouillon bedeutende Trübung, auf der Oberfläche oft Andeutung zur Häutchenbildung; dicker, weissflockiger, durch Schütteln vollständig verteilbarer Bodensatz. Milch wird in einigen Tagen sauer und locker koaguliert. In Traubenzuckeragar starke Gasbildung. Deutliche Indolreaktion. Auch anaërobt kräftiger Wuchs. Auf Kartoffeln graugelblicher saftiger Belag.

Die Wirkung nach Einspritzung in den Nerv, auf gewöhnliche Weise, mit dem bei meinen Versuchen vorkommenden Virulenzgrade des Bacillus, war ein wenig verschieden von derselben bei den früheren Versuchen. Die Temperatursteigerung war meistens gering (etwa 40°) und kurzdauernd, den folgenden oder die nächstfolgenden Tage, dann und wann auch im späteren Verlaufe sich einstellend; bisweilen kam auch keine bemerkbare Temperatursteigerung vor. Dagegen war bemerkenswert eine meistens fortlaufende Gewichtsverminderung, welche — wenn nämlich die Tiere nicht in den ersten Tagen nach der Infection starben, was im Anfange nicht oft passierte — zu einer ausgesprochenen Cachexie und extremer Abmagerung führte, bis die Tiere, nachdem sie etwa 30—40 procent oder sogar mehr ihres Gewichtes verloren hatten, gewöhnlich nach zwei bis drei Wochen oder noch später starben, ohne dass irgend eine andere Ursache, als die ursprüngliche Infection, zu der Abmagerung und dem Tode nachgewiesen werden konnte.

Einige Fälle kamen auch vor, wo die Tiere diesen cachectischen Zustand, so zu sagen, überwanden, indem nämlich, nachdem die Abmagerung sich entwickelt und einige Zeit angedauert hatte, wieder eine Gewichtszunahme eintrat, und die Tiere sich auch im übrigen erholten (siehe die Versuche XVII und XVIII).

[1]) Fall 17 in Faltins Arbeit: Recherches bactériologiques sur l'infection vésicale, spécialement au point de vue de la variabilité de la flore bactérienne. Annales des maladies des organes genitourinaires. 1892. Février.

Ausser Schwäche des inficierten Beines, kamen niemals Lähmungen vor. Diarrhoe selten.

Exsudat in der Wunde, um den Nerv herum, war meistens nicht allzu reichlich vorhanden.

Die ersten Tage nach der Infection war oft nur Oedem, zuweilen nebst Blutungen anzutreffen, oder bisweilen auch ein wenig gelblichgraues fibrinöses Exsudat vorhanden. Später nahm das Exsudat ein mehr käsig-eitriges oder eingetrocknetes, käsiges Aussehen an; ausnahmsweise war beinahe gar kein Exsudat vorhanden, sondern der Nerv in den etwas älteren Fällen mit den umgebenden Partien durch neugebildetes Bindegewebe verwachsen.

Der Nerv war in den jüngeren Fällen meistens injiciert, etwas angeschwollen und graugefärbt, namentlich in und (nächst) oberhalb der Injectionsstelle.

In den späteren, einige Wochen alten und noch älteren Fällen, war die Injection meistens nicht mehr hervortretend, die Anschwellung oft auch nur unbedeutend, oder bisweilen garnicht vorhanden, und der Nerv gewöhnlich nur leicht weissgrau.

Bisweilen ein klein wenig seröses Exsudat im Peritoneum, der Pleura- oder Pericardialhöhle, sowie subpleurale Ecchymosen; sonst nichts Besonderes an den inneren Organen.

Bakterien waren bisweilen noch in den etwa 2 Wochen alten Fällen, sowohl kulturell, auch vom Exsudat, als in Schnitten von dem Nerv, namentlich von der Injectionsgegend, nachzuweisen, nur selten im Blute, niemals mit Sicherheit im Rückenmark.

Mikroskopische Untersuchung.

Das histologische Bild war hier in dieser Hinsicht etwas verschieden von den früheren Versuchen, dass die Veränderungen hauptsächlich nur auf einen Teil des Nervs sich beschränkten, noch mehr als nach Staphylococcusinfection, während der obere, nahe den Spinalganglien liegende Teil meistens ziemlich frei oder nur wenig verändert war.

In den jüngeren, bis 1—2 Wochen alten, Fällen, findet man in der Injectionsgegend eine starke, teilweise compacte Kerninfiltration im Epi- und Perineurium, teilweise auch in den Nervenbündeln, nebst grossem Zerfall und Untergang von Nervenfasern, hie und da auch kleine Blutungen. Diese Kerninfiltration und der Nervenfaserzerfall erstreckt sich dann ziemlich diffus, wenn auch meistens weniger intensiv, nach beiden Seiten, um dann relativ plötzlich

aufzuhören, etwa 1—2 cm unterhalb und 3—4 cm (oder noch mehr) oberhalb der Injectionsstelle (s. Fig. 16). — In einigen Fällen findet doch eine gewisse Verteilung der Veränderungen oberhalb der Injectionsstelle statt, indem sie sich mehr in den peripheren Teilen der resp. Nervenbündelquerschnitte localisieren.

In den etwas älteren Fällen sind die Kleinzellen meistens vermindert; dagegen findet man eine bedeutende Bindegewebsverdickung, besonders des Endoneuriums, nebst Vermehrung der ovalen Kerne. Um diese Zeit sind auch in den peripheren Teilen des Nervs ausgesprochene secundär degenerative Veränderungen vorhanden. — Der obere Teil des Nervs, nahe den Spinalganglien, zeigt entweder keine auffallenden Veränderungen oder nur mehr unbedeutende, fleckenweise vorkommende, mit etwas Verdickung des Endoneuriums, Alteration von Nervenfasern, sowie einige Kerne. Bei zwei Fällen, wo ein zuerst nach der Infection sich allmählich ausbildender cachectischer Zustand, schliesslich doch überwunden wurde, und die Tiere etwa 80 Tage nach der Einspritzung getötet wurden, waren die ebengenannten sklerotischen Veränderungen in dem Nerv noch viel mehr ausgesprochen; aber auch hier zeigte der oberste Teil des Nervs nur unbedeutende Alteration, teilweise rein secundärer Natur (siehe Versuch XVII und XVIII).

Besonders in den zwei—drei Wochen alten Fällen, namentlich wenn die Nervenbündel stark ergriffen waren, fand man bisweilen unbedeutende Alteration in einigen Zellen der entsprechenden Spinalganglien, sowie dann und wann auch in den Vorderhornzellen der inficierten Seite, bestehend in Auflösung oder Zerfall der chromatophilen Elemente, oder in Umänderung ihrer normalen Anordnung, so z. B. waren bisweilen diese Elemente rings um den Kern angehäuft, sowie in relativ grossen Farben- und Grössen-Differenzen einzelner Zellen, im Vergleich mit denselben der anderen Seite. Vielleicht war auch der Kern relativ oft an der Peripherie, sowie die resp. Vorderhornzellen bisweilen leicht angeschwollen und abgerundet.

Übrigens am Nervensystem keine deutlichen Veränderungen zufinden.

Bakterien, kleine Stäbchen, oft auch wie Kokken aussehend, nach Gram sich nicht färbend, waren in den einige Tage alten Fällen, meistens reichlich vorhanden stellenweise in den infiltrierten Partien; bisweilen in den Querschnitten oberhalb der Injectionsstelle, mit gewisser Vorliebe in dem Lymphraum am inneren Rande des Perineuriums gesammelt. — Auch in den etwa 2—3 Wochen alten Fällen schienen, meistens degenerierte Bakterien hie und da bisweilen vorzukommen. Jedoch war es oft sehr schwer dieselben in den Schnitten nachzuweisen, da sie nämlich meistens, besonders im degenerierten

Zustande sich nicht scharf mit Methylenblau färbten; bisweilen gelang es auf diese Weise sie nachzuweisen, dass man nach Gram-Weigert zuerst die Schnitte sehr stark färbte, und dann eine nur unvollständige Entfärbung machte, wonach die Bakterien teilweise als schwach oder unvollständig gefärbte, leicht hervortraten.

Versuche.

Von meinen, im ganzen 19 Versuchen, werde ich einige hier als Beispiele anführen.

Versuch XIV. 2 Tage.

Kaninchen N:o 10 Gewicht 1425 Gram. Temperatur $39^{0},_{2}$.

Den 22. X. 1901 um 11 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus eingespritzt von einer 20 Stunden alten Bouillonkultur eines Colibacillus, welcher schon viele Tiere durchwandert hatte.

Temperatur Abends $39^{0},_{3}$.

Den 23. X. Gewicht 1250 Gram. Temperatur $39^{0},_{3}-40^{0},_{3}$.

Den 24. X. Gewicht 1225 Gram. Temp. 34^{0}; um 12 Uhr in Agonie, wurde getötet. — Autopsie unmittelbar darauf: neben Oedem ein wenig gelblichgraues fibrinöses Exsudat in der Wunde um den Nerv herum. Der Nerv injiciert, leicht geschwollen und grau gefärbt, besonders in der Injectionsgegend. — In den Lungen etwas hämorrhagische Infiltration. Uebrigens nichts Besonderes. — In den Kulturen vom Exsudat und Nerv typische Coli-Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle findet man eine starke Kleinzelleninfiltration im Epi- und Perineurium, teilweise auch in den Nervenbündeln, nebst grosser Alteration und Untergang von Nervenfasern; hie und da auch kleine Blutungen. Besonders in und um die infiltrierten Partien herum reichlich, teilweise in Haufen gesammelt Bakterien, meist als kleine Stäbchen, welche sich nach Gram nicht färben.

Schnitte 1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle, zeigen eine ziemlich starke Kerninfiltration im Epi- und Perineurium, etwas auch stellenweise in den Nervenbündeln nebst Alteration vom Nervenfasern und leichte Anschwellung des Endoneuriums. — Etwas, ähnliche Bakterien, d. h. kurze Stäbchen, wie am vorigen Platz, sind auch zufinden.

5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man hie und da ein wenig Kerne im Epineurium, und fleckenweise in den Nervenbündeln, im Hauptbündel reichlicher gegen die Peripherie, ein wenig Anschwellung des Endoneuriums, diffuse Alteration von Nervenfasern, sowie einige Kerne. Bakterien nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Schnitte 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle, zeigen reichlich Kerne im Epi- und Perineurium, etwas auch stellenweise in den Nervenbündeln, nebst Alteration von Nervenfasern, sowie Bakterien.

An den Spinalganglien, Rückenmark, ausser etwas Blutfülle, und den rechten Nervus ischiadicus nichts Besonderes.

13 Tage. **Versuch XV.**

Kaninchen 14. Gewicht 1450 Gram. Temperatur $38^{0},_{9}$.

Den 29. X. 1901 um $1,_{30}$ Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus von einer 24 Stunden alten Bouillonkultur eines Colibacillus eingespritzt, welcher ein Tier mehr, als im vorhergehenden Versuche, durchwandert hatte. Temperatur um 4 Uhr $37^{0},_{6}$, um 8 Uhr $38^{0},_{6}$.

Den 30. X. Gewicht 1300 Gram. Temperatur $40,_{1}-39^{0},_{5}$.

Das Gewicht nahm allmählich ab und die Temperatur wechselte zwischen $39^{0},_{2}$ und $39^{0},_{7}$.

Den 11. XI. wog das Tier 1075 Gram, Temperatur $38^{0},_{8}$, sah ziemlich angegriffen aus, das linke Hinterbein etwas schwach, wurde getötet. Autopsie unmittelbar darauf: einwenig käsig-fibröses Exsudat in der Wunde um den Nerv herum; der Nerv leicht angeschwollen und weissgrau, besonders in und oberhalb der Injectionsgegend; an den inneren Organen nichts Besonderes.

In Kulturen vom Exsudat und Nerv (in der Injectionsgegend) typische Kolonien.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsgegend, zeigen reichlich Kerne im Epi- und Perineurium, und im Hauptbündel eine sehr starke Kerninfiltration, am wenigsten in der Randzone (siehe Fig. 16); auch in einem anderen, kleineren Nervenbündel eine ähnliche Infiltration. Hie und da schienen degenerierte Bakterien vorzukommen.

1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man etwas Kerne im Epineurium, aber besonders im Hauptbündel, weniger in den peripheren Teilen desselben, nebst Alteration und Untergang von Nervenfasern und Anschwellung oder Verdickung des Endoneuriums. Die kleinen Nervenbündel sind im allgemeinen weniger angegriffen. Bakterien sind nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Etwa 5 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man nur unbedeutende fleckweise Alteration mit Verdickung des Endoneuriums, Alteration (oder Verschmälerung) von Nervenfasern, sowie einige Kerne (s. Fig. 16); in einem kleinen Nervenbündel ungefähr ähnliche Veränderungen; in den übrigen Nervenbündeln, wie auch im Epineurium beinahe nichts Bemerkenswertes. Keine deutlichen Bakterien zufinden.

Schnitte 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle zeigen, sowohl im Epineurium als besonders in einigen Nervenbündeln etwas Kerne, Verdickung des Endoneuriums, sowie bedeutenden Zerfall und Untergang von Nervenfasern. Hie und da schienen kurze Stäbchen vorzukommen.

In dem früher genannten Nervenzweige zum M. semimembranosus findet man in einigen Nervenbündeln hie und da Fleckchen mit alterierten Nervenfasern, Anschwellung des Endoneuriums und einige Kerne.

Beim Vergleich der entsprechenden Spinalganglien und Vorderhornzellen mit den anderseitigen, scheint (ausser grösserer Blutfülle der linksseitigen Ganglien) ein Zerfall oder Umstellung der chromatophilen Elemente, besonders eine Anhäufung derselben um den Kern, in einigen Zellen vorzukommen, sowie auch relativ grosse Farben- und Grössen-Differenzen zwischen einzelnen derselben. Uebrigens im Rückenmark wie auch im rechten Nervus ischiadicus nichts Besonderes.

Versuch XVI. 24 Tage.

Kaninchen 5. Gewicht 1725 Gram. Temp. 39°,4.

Den 2. IX. 1901 um 12 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus von einer 24 Stunden alten Bouillonkultur eines Colibacillus, der schon einige Kaninchen durchwandert hatte, eingespritzt. Temp. Abends 39°,8.

Den 3. IX. Gewicht 1600 Gram. Temp. 39°,9—39°,7. Den 4. IX. Gewicht 1550 Gram. Temp. 39°,8—39°,6. Den 5. IX. Gewicht 1575 Gram. Temp. 39,1—39,5. Den 6. IX. Gewicht 1550 Gram. Temp. 38,9—39,3. Den 7. IX. Gewicht 1500 Gram. Temp. 39°,1—39°,2. Das Gewicht nahm auf dieselbe Weise kontinuirlich allmählich ab, bis das Tier den 25. IX. 1025 Gram wog; die Temp. wechselte zwischen 39,8 und 38,3.

Den 26. IX. Das Kaninchen sieht schon seit vielen Tagen cachektisch, schwach und angegriffen aus. Am Morgen Gewicht 950 Gram, Temp. 37°,1, starb etwa um 1 Uhr. Autopsie bald darnach: allgemeine extreme Abmagerung; in der Wunde, um den Nerv einwenig käsig-fibröses Exsudat. Der Nerv in der Injectionsgegend mit den umgebenden Partien verwachsen, unbedeutend angeschwollen und leicht weissgrau. An den inneren Organen (ausser Blutarmut und Atrophie) nichts auffallendes. Alle Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In der Injectionsgegend findet man sowohl Epineurium als Endoneurium der meisten Nervenbündel stark verdickt, mit vielen, meistens ovalen Kernen. Ein grosser Teil der Nervenfasern ist untergegangen, die noch restirenden sind meistens ganz schmal, teilweise auch körnig zerfallen. Bakterien mit Sicherheit nicht nachzuweisen.

Schnitte 1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle zeigen beinahe dasselbe Bild wie am vorigen Platz, nur dass das Epineurium weniger verdickt ist.

4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle ist das Endoneurium des Hauptbündels ziemlich diffus, wenn auch fleckenweise etwas mehr, verdickt, mit nur wenig Kernvermehrung. Besonders ein Teil der Nervenfasern stark verschmälert, übrigens ziemlich normal aussehend. Die kleinen Nervenbündel teils beinahe ebenso alteriert, teils nur wenig berührt. — Auch hier keine deutlichen Bakterien zufinden.

Einige cm höher, nahe den Spinalganglien, findet man meistens nur fleckenweise etwas Verdickung des Endoneuriums nebst Verschmälerung von Nervenfasern. Uebrigens nichts Besonderes.

Schnitte 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle zeigen beinahe dasselbe Bild wie die Schnitte von der genannten Stelle.

In den entsprechenden Spinalganglien und im Rückenmark keine auffallenden Veränderungen.

Versuch XVII. 81 Tage.

Kaninchen 17. Gewicht 1950 Gram. Temperatur 39°,1.

Den 1. XI. 1901, wurde in den linken Nervus ischiadicus eingespritzt von einer in Bouillon aufgeschwemmten, 2 Tage alten Agarkultur eines Colibacillus, der viele Tiere durchwandert hatte. Temperatur Abends 39°,3.

N:o 1.

Den 2. XI. Gewicht 1875 Gram. Temperatur $39^{0},5-40^{0},3$.
Den 3. XI. Gewicht 1750 Gram. Temperatur $40^{0},1$.
Den 4. XI—12. XI. Gewichtsabnahme von 1725 bis 1575 Gram. Temperatur zwischen $40^{0},0$ und $39^{0},4$.

Den 13—15. XI. bekam das Tier Milch anstatt Heu und Hafer; das Gewicht stieg während dieser Tage um etwa 100 Gram, d. h. bis 1675 Gram, Temperatur zwichen $39^{0},5$ und $40,2$. Das Gewicht verblieb dann ungefähr stabil bis zum 26. XI, Temperatur $39^{0},9-39^{0},2$. Vom letztgenannten Zeitpunkt fing das Gewicht wieder an, sehr allmählich zu sinken bis zum 5. I. 1902; dann wog das Tier 1150 Gram; die Temperatur wechselte zwischen $38^{0},5$ und $39^{0},8$; nur zweimal war sie resp. $40,1$ und $40^{0},2$; das Tier, welches die ganze Zeit über scheinbar gesund gewesen war, sah um diese Zeit etwas schwach aus, konnte sich nicht so gut auf das linke, wie auf das rechte Hinterbein stützen. — Von diesem Zeitpunkt blieb das Gewicht 5—6 Tage ungefähr stabil, Temp. $38,6-39,5$, einmal $40^{0},1$, und fing darnach allmählich zu steigen, das Tier schien sich auch allmählich zu erholen — Temperatur $40^{0},2-39^{0},3$ — bis es den 21. I, wo es 1360 Gram wog und ziemlich gesund, wenn auch abgemagert, aussah, — das linke Hinterbein aber einwenig schwächer als das rechte — getötet wurde. Section unmittelbar darauf: Starke allgemeine Abmagerung. In der Wundgegend um den Nerv herum unbedeutend eingegapseltes käsiges Exsudat; der Nerv, besonders in der Injectionsgegend, wo er mit den umgebenden Partien verwachsen ist, etwas verdickt und leicht weissgrau. An den inneren Organen, ausser Blutarmut, nichts Besonderes.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen im verdickten Epineurium, besonders stellenweise, reichlich, hauptsächlich ovale Kerne, ebenso in dem stark verdickten Endoneurium, speciell des Hauptbündels, diffus ausgebreitet, ziemlich reichlich, meistens ovale Kerne, nebst bedeutendem Untergang von Nervenfasern; die restierenden Nervenfasern meistens ganz schmal oder anders alteriert. Keine Bakterien nachzuweisen.

2—3 cm oberhalb der Injectionsstelle nur wenig Kerne im Epineurium, dagegen findet man, speciell über ungefähr die eine Hälfte des Hauptbündels sich erstreckend, beinahe ebenso grosse Veränderungen wie an der Injectionsstelle; weniger in den übrigen Nervenbündeln.

Schnitte 5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle zeigen das Epineurium frei, und in dem Hauptbündel, meist fleckenweise, und speciell in einem Segment (ungefähr $^{1}/_{3}-^{1}/_{4}$) des Querschnittes, unbedeutende Anschwellung des Endoneuriums, aber besonders Verschmälerung, bisweilen auch Zerfall der Nervenfasern, sowie hie und da einige Kerne. Noch weniger Veränderungen in den übrigen Nervenbündeln. Die Spinalganglien und anliegenden motorischen Wurzeln zeigen keine ausgesprochene Veränderung.

Auch im Rückenmark keine deutliche Veränderung, nur schien der linke Hinterstrang im Lendenteil ein wenig verschmälert zu sein.

Der auffallenden Ähnlichkeit wegen mit dem eben beschriebenen Falle, sowie in Anbetracht des charakteristischen Verlaufes, sei auch folgender Fall in Kürze angeführt.

Versuch XVIII. 84 Tage.

Kaninchen 13. Gewicht 1825 Gram. Temp. 39°,1.

Den 29. X. 1901 um 1,30 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus von derselben Colibouillonkultur, wie im Versuch XV eingespritzt. Temp. um 4 Uhr 37°,1 um 8 Uhr 38°,2.

Den 30. X. Gewicht 1675 Gram. Temp. 39°,9—40°,2.

Den 31. X. Gewicht 1650 Gram. Temp. 39°,1—39°,5.

Das Gewicht nahm dann von 1. XI. bis 12. XI. allmählich ab bis 1250 Gram, dabei sah das Tier auch etwas swach und angegriffen aus, die Temperatur wechselte während dessen zwischen 38°,7 und 39°,8, einmal war sie 40°,1. Die 3 folgenden Tage über bekam das Tier Milch, anstatt der gewöhnlichen Fütterung mit Hafer und Heu, und stieg das Gewicht darunter mit ungefähr 250 Gram. Von diesem Zeitpunkt stieg das Gewicht fortwährend, sehr allmählich und ziemlich kontinuirlich, bis das Tier den 8. XII. 1750 Gram wog. Temperatursteigerungen, welche früher dann und wann in geringem Grade und kurzdauernd vorkamen, stellten sich nunmehr nicht ein. Bei scheinbar voller Gesundheit, das linke Hinterbein nur ein wenig schwächer, wurde das Tier den 21. I. 1902 getötet. — Section unmittelbar darauf; kein Exsudat in der Wunde vorhanden; der Nerv in der Injectionsgegend mit der Umgebung verwachsen, nicht so glänzend weiss wie der rechtsseitige. An den inneren Organen nichts Besonderes. Alle Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In der Injectionsgegend ist das Endoneurium, besonders des Hauptbündels, stark sclerotisch verdickt, mit reichlichen, meist ovalen Kernen; nur einzelne, gewöhnlich mehr oder weniger alterierte Nervenfasern sind übrig geblieben; auch im Perineurium und Epineurium sclerotische Verdickung nebst Kernvermehrung.

Schnitte 2—3 cm oberhalb der Injectionsstelle, zeigen in den Nervenbündeln beinahe ebenso starke Veränderungen wie in der Injectionsgegend, im Epineurium nur wenig Kerne.

5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man nur unbedeutende, meistens fleckweise verteilte Veränderungen, speciell in einem kleinen Segmente des Hauptbündelquerschnittes, mit etwas Verdickung des Endoneuriums, oft bedeutende Verschmälerung der Nervenfasern, sowie stellenweise einige Kerne. Epineurium frei.

In den Spinalganglien und im Rückenmark keine deutliche Veränderung, nur dass der linke Hinterstrang im Lendenteil einwenig verschmälert zu sein schien.

Einigen Tieren (5) wurde auch, sowohl nach, als ohne Eröffnung des Rückgratskanals, in das Rückenmark eine Colibouillonkultur eingespritzt. Alle starben in 24 Stunden und zeigten vor dem Tode mehr oder weniger vollständige Lähmung der Hinterbeine. — In Kulturen vom Rückenmark typische Colibacill-Kolonien.

Die *mikroskopische Untersuchung* zeigte meistens an der Injectionsstelle (im oberen Lendenmark) eine ausgebreitete Zerstörung der Hinterstränge, teil-

weise auch der grauen Substanz, sowie bisweilen der übrigen weissen Substanz, namentlich der Vorderstränge; in diesen alterierten Partien, wie auch stellenweise in den Meningen, findet man Blutungen und eine kleinzellige Infiltration. Bakterien, kurze Stäbchen, sind reichlich vorhanden.

Auch nach Colibacillinfection findet die Ausbreitung der Bakterien eigentlich nur intermeningeal und längs dem Centralkanale statt, aber in relativ geringem Grade, so z. B. findet man im oberen Teile des Rückenmarks entweder keine, oder nur sparsam Bakterien. In Proportion hiermit sind auch die Veränderungen, mit Ausnahme der Injectionsstelle relativ gering, vorzugsweise im Lendenmark und unteren Dorsalmark localisiert und bestehen, ausser Blutfülle, in stellenweise vorkommender Kernvermehrung der Meningen, sowie in Alteration und Abstossung eines Teiles der Epithelzellen des Centralkanals, nebst oft leichter Infiltration der nächsten Umgebung desselben; bisweilen auch ein wenig Exsudat in dem Kanale.

Versuche mit Filtraten von Bacterium coli-Kulturen.

Einer Anzahl Tiere wurden auch Einspritzungen auf gewöhnliche Weise, mit Filtraten von Bouillonkulturen des Bakterium coli gemacht, welche verschieden lange Zeit (etwa 1, 3, 6 Wochen und 4 Monate) in Thermostat gestanden hatten; die Tiere wurden nach bestimmten Zeit-Intervallen, wie bei den früheren Versuchen, getötet. —

Auch hier trat entweder keine, oder eine nur geringe Reaktion nach der Einspritzung ein, indem nur bisweilen, besonders die ersten Tage nach der Einspritzung unbedeutende, gewöhnlich kurzdauernde, Temperatursteigerung sich einstellte; dann und wann kam auch eine geringe Gewichtsabnahme vor.

In der Wundgegend war kein oder nur wenig graues Exsudat vorhanden, und der Nerv, namentlich in der Injectionsgegend, leicht geschwollen und grauweiss und, besonders in den jüngeren Fällen, etwas injiciert.

Auch die mikroskopischen Veränderungen waren so gering, dass es etwas schwer fiel einen bestimmten Unterschied zwischen den Effekten der verschieden alten Kulturen zu machen. Sie waren von derselben Natur und Ausbreitung, wie nach Injection der Staphylococcus- und Pneumococcus-Filtrate, jedoch etwas weniger ausgesprochen als nach Injection der letztgenannten Filtrate.

Versuche mit Bacillus typhi abdominalis.

Noch mehr als in Bezug auf die, bei den früheren Versuchen gebrauchten Bakterien, war man, was den Typhusbacillus betrifft, durch Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie — es sei hier nur erinnert an die vielgestaltigen nervösen Störungen, sowie Veränderungen, sowohl in den peripheren Nerven als in den Nervencentra, welche während und im Anschluss an Typhus abdominalis observiert worden sind [1]) — veranlasst, die Einwirkung dieser Bakterie auf das Nervensystem, auch experimentell zu studieren, obgleich die Versuche hier, infolge des so verschiedenen Verhaltens des Bacillus im Tierkörper, weniger direkt als die früheren Versuche, für die menschliche Pathologie verwertbar sind.

Auch hier haben die früheren Experimentatore, hauptsächlich nur intravenöse, intraperitoneale oder auch intratracheale Einimpfungen gemacht.

1893 beschreibt Vincent [2]) einen Versuch, den er auf die Weise gemacht, dass er einem Kaninchen einen nicht näher bestimmten Bacillus, sowie einen Typhusbacillus intravenös einimpfte. Ungefähr 24 Tage nach der Infection traten paralytische Symptome auf, und das Tier starb 4 Tage danach. Die Section und die darauffolgende mikroskopische Untersuchung, zeigten eine Erweichung im Lumbalmark, hauptsächlich die Vorderhörner berührend; sowie auch etwas Alteration der Vorderhornzellen des Dorsalmarks, weniger des Cervicalmarkes nebst Veränderungen der peripheren Nerven.

Ausser den schon früher (S. 4) citierten Untersuchungen von Marinesco seien hier die von Lebon [3]) genannt, der in einem Falle, von etwa 60, nach

---

[1]) Eine Zusammenstellung dieser Störungen findet man bei Friedländer: Ueber den Einfluss des Typhus abdominalis auf das Nervensystem. Berlin 1901. — Hier sei nur hervorgehoben der Fall von Curschmann, in welchem bei einem an Typhus, mit spinalen Symptomen, im Anfang der zweiten Krankheitswoche gestorbenen Manne, Typhusbacillen im Rückenmark, sowohl kulturell als in Schnitten nachgewiesen wurden. Verhandl. des V Congresses f. innere Med. Wiesbaden 1886.

[2]) Vincent: Sur un cas expérimental de Poliomyélite infectieuse aiguë. Archives de médecine expér. et pathol. T. V. 1893: p. 376.

[3]) l. c.

intratrachealer Infection mit zweitägiger Typhusbouillonkultur, nach 21 Tagen Paralyse des Hinterkörpers und 10 Tage darnach den Tod eintreten sah. Die hauptsächlichen Veränderungen bestanden in Alteration der Vorderhornzellen des Lendenmarkes.

Dem für unsere Untersuchungen aufgestellten Programm gemäss und in Conformité mit den früheren Versuchen, habe ich mich bestrebt, auch mit dem Typhusbacillus das Nervensystem, sei es die peripheren Nerven oder Rückenmark, direct anzugreifen.

Der zu diesen Versuchen hauptsächlich gebrauchte Bacillus, wurde aus der stark vergrösserten, pulpös erweichten Milz, eines am Typhus abdominalis in der dritten Krankheitswoche, im Maria Krankenhause (Dr. Sievers) gestorbenen, 16-jährigen Mädchens reincultiviert. Der Bacillus zeigte sowohl morphologisch, als in seinem Wachstum und übrigen Verhältnissen, die für Typhusbacillus charakteristischen Eigenschaften: war im hängenden Tropfen lebhaft beweglich; auf Kartoffeln das typische häutchenartige Wachstum; koaguliert nicht Milch; bildet nicht Gas in Traubenzuckeragar; keine Indolreaktion, dagegen ausgesprochene Vidal-Reaktion; etc.

Für meine Versuche mit diesem Bacillus, wurden etwa 40 Kaninchen benutzt, und war die Wirkung desselben auf die Tiere schon bei den ersten Versuchen relativ stark, doch niemals alzu intensiv. So z. B. starben die Tiere, nach Injection in den Nerv, gewöhnlich nicht in den ersten Tagen darnach, uud die Kontrolltiere, denen $^1/_2$ Spritze einer ungefähr 24-stündigen Bouillonkultur unter die Rückenhaut eingespritzt wurde, blieben am Leben; nach mässiger Temperatursteigerung während der ersten Tage nach der Infection, sowie etwas Abmagerung, schienen diese Kontrolltiere sich meistens bald vollständig erholt zu haben.

Von den, in den Nerv injicierten Tieren, die nicht in den ersten Tagen, der Serien wegen, getötet wurden, starben einige nach etwa einer Woche oder sogar früher, besonders wenn die Tiere einige Zeit vor der Infection gehungert hatten, andere oft noch viel später, nach vielen Wochen; dagegen schienen einige die Infection gut zu überstehen (Observationszeit bisweilen einige Monate).

In der Regel trat in den nächsten Tagen nach der Infection, ausnahmsweise schon an demselben Tage eine Temperatursteigerung ein, bisweilen bis 41° und darüber, welche meistens einen oder einige Tage anhielt; dann und

wann kam auch im späteren Verlaufe eine, gewöhnlich kurzdauernde, Steigerung vor.

In der Regel stellte sich eine, zuweilen sehr bedeutende, Gewichtsabnahme, nach der Infection ein; in den Fällen, welche letal endeten, ging diese Abnahme allmählich und gradweise, oft bis zum Tode fort, ohne dass doch im allgemeinen dieselbe hochgradige Abmagerung und Cachexie wie nach Coli-Infektion erreicht wurde. In den Fällen, die sich erholten, wurde auch die zuerst eintretende Gewichtsabnahme meistens bald ausgeglichen, bisweilen jedoch erst nach einigen Wochen.

Eigentliche Lähmungssymptome, ausser der gestörten Bewegungsfähigkeit des inficierten Beines, wurden nicht beobachtet, jedoch mit Ausnahme eines Falles (s. Versuch XXIV) wo eine Secundärinfection hinzutrat und den letzten Tag die Hinterbeine gelähmt waren. Bisweilen wurde die letzten Tage vor dem Tode der Nacken steif gehalten und der Kopf nach hinten, resp. oben gezogen. Diarrhoe war nur selten vorhanden.

Bei den die ersten Tage nach der Infection getöteten, oder ausnahmsweise gestorbenen Tieren, findet man bisweilen ein wenig, oft blutig gefärbtes Oedem in den Wundrändern, bisweilen etwas graues, fibrinöses, oder mehr käsiges Exsudat in der Wunde um den Nerv herum. Der Nerv ist oft lebhaft injiciert, etwas angeschwollen und grau, oder graurötlich gefärbt, besonders in der Injectionsgegend.

Die, etwa nach einer Woche, gestorbenen oder getöteten Tiere, zeigen meistens etwas käsiges, teilweise dickflüssiges Exsudat in der Wunde, von der äusseren Wunde bisweilen sich auch unter die Haut eines grossen Teiles des Beines ausbreitend. Der Nerv ist gewöhnlich noch etwas injiciert, am meisten in der Injectionsgegend, in der Regel nur mässig angeschwollen und leicht grau oder weissgrau gefärbt. Oft bemerkt man auch Injection in den Meningen, sowie ein leichtes Oedem derselben des Gehirns; bei dem obengenannten gelähmten Falle (Versuch XXIV) war der unterste Dorsal- und Lendenteil graurötlich und erweicht. Bisweilen ist ein wenig seröses oder serös-schleimiges, ausnahmsweise fibrinöses Exsudat, in der Peritonealhöhle vorgekommen, das Peritoneum bisweilen nur stark feucht. Die Bauchorgane oft blutgefüllt, die Milz scheint auch bisweilen ein wenig vergrössert zu sein. Selten wurden pneumonische Infiltrationen in den Lungen angetroffen; noch seltener ein seröses,oder fibrinöses, oder käsigeitriges Exsudat auf der Pleura oder dem Pericardium. In den Fällen, wo der Darmkanal speciell untersucht wurde, war dort nichts auffallendes zu konstatieren.

Bei den, nach einigen Wochen und etwa einem Monat, gestorbenen Fällen — ältere spontane Todesfälle, als nach 31 Tagen, sind nicht vorgekommen — findet man oft nur wenig, eingetrocknetes käsiges Exsudat, bisweilen doch auch sehr reichliches, käsig-eitriges, zerfliessendes Exsudat. — Der Nerv, an der Injectionsgegend oft mit der Umgebung verwachsen, ist gewöhnlich nur unbedeutend, oder garnicht angeschwollen und leicht weissgrau, bisweilen auch leicht injiciert. Uebrigens ungefähr derselbe Befund wie in den etwa eine Woche alten Fällen.

Bei einigen noch länger (etwa 2—3 Monate) am Leben erhaltenen Tieren, waren die Veränderungen noch weniger hervortretend; alle Kulturen verblieben steril.

Bei den, während den 2—3 ersten Wochen nach der Infection spontan gestorbenen oder getöteten Tieren — meist nur solche wurden in diesem Zeitraum getötet, bei denen noch eine Gewichtsabnahme im Gange war — wurden Typhusbacillen gewöhnlich im Exsudat oder in dem Nerv, namentlich in der Injectionsgegend, kulturell nachgewiesen. Zu gleicher Zeit wurden oft auch auf diese Weise die Bakterien im Rückenmark gefunden, ausnahmsweise sogar ohne dass solche noch in dem Nerv anzutreffen waren; bisweilen ebenso im meningealen Oedem des Gehirns, und in der Milz; dann und wann auch im Blute und der Leber.

Es sei hier gleich bemerkt, dass bei Prüfung der Kulturen, die resp. Kolonien oft auch mikroskopisch untersucht wurden, sowie der Kontrolle wegen ebenso specielle kulturelle Reactionen: das Verhalten in Milch, Traubenzuckeragar, etc., mit den Bacillen ausgeführt wurden.

Mikroskopische Untersuchung.

Das Resultat der mikroskopischen Untersuchung war oft sehr wechselnd, auch bei den gleich alten Fällen. In der Injectionsgegend bekam man jedoch in der Hauptsache, ein ungefähr ähnliches Bild, d. h. in den jüngeren Fällen eine starke kleinzellige Infiltration stellenweise im Epi- und Perineurium, gewöhnlich auch theilweise in den Nervenbündeln, sowie hie und da kleine Blutungen. Die Bacillen, deren Nachweis oft etwas schwierig war, und wozu die Schnitte meistens 1—2 Tage in der Methylenblaulösung liegen mussten, wurden oft haufenweise, gewöhnlich in und in der Umgebung der infiltrierten Partien gefunden; noch in den etwa 10—12 Tage alten Fällen gelang es bisweilen dieselben nachzuweisen. — In den älteren, (einige Wochen und dar-

über alten) Fällen, war hauptsächlich eine sclerotische Verdickung, mit mehr oder weniger reichlichen, meist ovalen, Kernen im Epi- und Endoneurium, nebst entsprechender Alteration und Untergang von Nervenfasern zu konstatieren; jedoch kam auch in einigen älteren Fällen, in der Injectionsgegend eine compacte Kerninfiltration vor (s. z. B Versuch XXIII).

Dagegen ist das Bild im übrigen Teil des Nervs, oberhalb der Injectionsstelle, in den verschiedenen Fällen oft sehr variirend. Bisweilen findet man ungefähr dieselben Veränderungen und auch ungefähr dieselbe Localisation derselben, sowie auch der resp. Bakterien, wie z. B. nach Streptococcus- und Staphylococcusinfection; aber doch niemals in den jüngeren (1 oder einige Tage alten) Fällen so streng in der Randzone, besonders des Hauptbündels localisiert, sondern von dort sich viel mehr und tiefer hinein im Inneren des Bündels sich erstreckend oder verteilend (siehe z. B. Versuch XIX und Fig. 17).

In anderen Fällen wieder erstreckte sich die Kerninfiltration, oder Veränderungen überhaupt, ungefähr wie nach Coliinfection, in mehr diffuser Weise, eine kürzere oder längere Strecke, jedoch an Intensität abnehmend, längs dem Nerv, besonders aufwärts; bisweilen sind die Veränderungen hauptsächlich nur auf die Injectionsgegend beschränkt. — Oberhalb dieser stärker alterierten Partien, findet man in den Nervenbündeln meist nur unbedeutende, fleckenweise Alterationen, mit etwas Anschwellung des Endoneuriums, Alteration einzelner Nervenfasern, sowie hie und da einige Kerne.

Ebenso sind auch die Veränderungen in den Spinalganglien und in dem Rückenmark wechselnd; ohne dass jedoch zwischen den Veränderungen der verschiedenen Partien immer eine gewisse Proportion nachgewiesen werden kann: so z. B. findet man bisweilen ganz ausgeprägte Veränderungen in den Spinalganglien oder in dem Rückenmark, oder an beiden Stellen zugleich, in Fällen, wo nur wenig Veränderungen in dem Nerv vorhanden waren, und hauptsächlich nur in der Injectionsgegend, während man andererseits zuweilen in Fällen mit ausgesprochenen Alterationen längs dem ganzen, oder beinahe ganzen Verlaufe des Nervs, nur höchst wenig, oder sogar keine Veränderungen in den Spinalganglien oder Rückenmark antrifft. — Im Zusammenhang mit den Veränderungen, bisweilen auch ohne deutlich ausgesprochene, findet man oft in den jüngeren (bis etwa 2—3 Wochen alten Fällen) kurze, nach Gram sich nicht zu färbende Stäbchen, mit gewisser Vorliebe oft gruppenweise liegend; und bisweilen sogar in Fällen, wo in dem Nerv Bakterien nicht mehr nachzuweisen waren.

Die Veränderungen der Spinalganglien und der anliegenden motorischen Wurzeln, bestehen oft hauptsächlich in etwas Kerninfiltration der Kapsel und

des Perineuriums, von wo sie dann und wann, sich mehr oder weniger tief zwischen die angrenzenden Ganglienzellen und Nervenfasern, welche häufig etwas alteriert sind, hinein erstrecken.

Unabhängig davon, ob eine solche Kerninfiltration in der Kapsel vorkommt oder nicht, findet man zuweilen, besonders in den 1 bis einige Wochen alten Fällen, eine geringe Alteration einzelner Ganglienzellen, darin bestehend dass, im Vergleich mit denselben der anderen, nicht inficierten Seite, relativ grosse, Farben- und Grössen-Differensen zwischen denselben vorkommen, neben etwas chromatolytischen Veränderungen.

Im Rückenmark findet man in den Meningen, — bisweilen auch in den cerebralen Meningen — teils mehr continuirlich, teils nur hie und da, etwas kleinzellige Infiltration; besonders in den 1 bis einige Tage alten Fällen, ist diese Infiltration oft vorzugsweise im Lendenteil und um die Wurzeln der linken, inficierten Seite, welche bisweilen auch ein wenig alteriert sind, localisiert.

Diese Infiltration erstreckt sich oft längs den Septen, besonders längs dem Septum posterius, etwas in's Rückenmark hinein.

Oft findet man, namentlich in den spontan gestorbenen, oder in den, in angegriffenem Zustande getöteten Fällen, im Rückenmark, eigentlich nur in dessen grauer Substanz, kleine Blutungen, gewöhnlich in Verbindung mit etwas Gewebszerfall und einigen Leukocyten, bisweilen (während der 2—3 ersten Wochen nach der Infection) auch einige Stäbchen (siehe z. B. Fig. 20), oft in Gruppen liegend; dann und wann sind auch Bakterien in einem kleinen Blutgefäss anzutreffen.

Von besonderem Interesse ist der Befund im Versuch XIX, wo man kleine Stäbchen in und längs dem ganzen Verlaufe des Centralkanals, nebst Alteration der Wände desselben antrifft; und im Dorsalteil, wo die Bakterien am reichlichsten vorhanden waren, sieht man, an einer Stelle wie dieselben gleichsam die Wand durchbrochen hatten; an derselben Stelle konstatiert man eine kleine Blutung nebst Bakterien, ganz neben dem Centralkanal (s. Fig. 19), so dass ein Causalzusammenhang zwischen dieser Blutung und den Bakterien im Centralkanale, wohl kaum auszuschliessen ist.

Wie schon angeführt, sind aber auch Fälle vorgekommen, in denen keine Veränderungen und auch keine Bakterien im Rückenmark, oder dessen Meningen, gefunden worden sind, obgleich bisweilen solche reichlich im Nerv vorhanden waren.

Der Fall mit Secundärinfection und Erweichung im Lendenteil, wird später besprochen.

Versuche.

Nur folgende Fälle werden hier als Beispiele angeführt.

Versuch XIX. 25 Stunden.

Kaninchen 28. Gewicht 2125 Gram. Temp. 39,1.

Den 13. II. 1902, um 12 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus eine relativ grosse Dosis einer 22-stündigen Bouillonkultur eines Typhusbacillus eingespritzt, der 8 Kaninchen, auf gewöhnliche Weise, d. h. nach Einspritzung in den Nerv, durchwandert hatte, und welcher nachher noch, zur Erhöhung der Virulenz, zweimal in Bouillonkultur, in so grosser Menge, dass das Tier binnen 24 Stunden starb, nach einander in die Peritonealhöhle von 2 Kaninchen, unter Einschiebung von Reinkulturen (aus dem Blute), eingeführt wurde. — Temp. Abends 38,5.

Den 14. II. Gewicht 2050 Gram. Temp. 37,7. Um 1 Uhr beinahe in Agonie, Temp. 35,3, wurde getötet (Stich im Nacken); Section unmittelbar darauf: einwenig Blutinfiltration sowie Spuren von grauem Exsudat in der Wunde um den Nerv herum; der Nerv, besonders in der Injectionsgegend injiciert, leicht angeschwollen und graurötlich. Übrigens nichts auffallendes.

Typische Typhuskolonien in Kulturen vom Nerv, Rückenmark, Blut, Milz und Leber. Hier, wie auch bei mehreren der folgenden Versuche wurde, wie schon erwähnt, die Natur dieser Kolonien, nicht nur durch die mikroskopische Untersuchung, sondern auch durch verschiedene kulturelle Reactionen kontrolliert.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen stellenweise reichlich Kerne im Epi- und Perineurium, teilweise auch in den Nervenbündeln, nebst bedeutender Alteration der Nervenfasern. Hie und da kleine Blutungen. In den infiltrierten Partien, aber auch ausserhalb derselben, speciell in den Nervenbündeln, teilweise massenhaft, kleine nach Gram sich nicht färbende Stäbchen.

Etwa 2 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man eine starke kleinzellige Infiltration im Perineurium, speciell in dessen innerem Teil und am inneren Rande desselben, namentlich des Hauptbündels; oft gehen von hier aus, wie Streifen von Kernansammlungen mehr oder weniger tief zwischen die Nervenfasern, welche teilweise diffus alteriert sind; hier und da auch etwas Kerne in den mehr centralen Partien des Nervenbündelquerschnittes; nur wenig Kerne im Epineurium. Starke Blutfülle; stellenweise kleine Blutungen. Auch hier massenhaft Bakterien, teilweise unabhängig von den infiltrierten Partien.

4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle ist das Epineurium ziemlich frei, dagegen findet man, meistenteils in dem Hauptbündel, etwas Kerne in und am inneren Rande des Perineuriums, sowie im Anschluss daran, wie auch unabhängig davon, oft streifenweise ein wenig Kerne zwischen den Nervenfasern, zuweilen bis zum Centrum, wie auch etwas diffuse Alteration einzelner Nervenfasern und stellenweise leichte Anschwellung des Endoneuriums. Auch kleine Blutungen vorhanden (s. Fig. 17).

N:o 1.

Besonders stellenweise, in und innerhalb des Perineuriums des Hauptbündels, wo man auch Kerne findet, reichlich kleine Stäbchen, oft etwas weniger da, wo die Kerne dichter zusammenliegen; von hier aus dringen Bakterien streifenweise hinein in das Nervenbündel; ausserdem findet man auch an vielen Stellen, scheinbar mehr frei liegende, Bakteriensammlungen tiefer hinein in dem Bündel, bisweilen in Verbindung mit Kernen, aber oft auch ohne alle Kerne, zwischen den Nervenfasern, welche teilweise leicht alteriert sind (s. Fig. 17). In den kleinen Nervenbündeln viel weniger Veränderungen und Bakterien; auch im Epineurium nur wenig Bakterien vorhanden.

Schnitte ein paar cm höher, d. h. 1—2 cm unterhalb der Spinalganglien, zeigen nur wenig Kerne, hauptsächlich in und innerhalb des Perineuriums; auch weniger Bakterien vorhanden.

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle findet man stellenweise reichlich Kerne im Epi- und Perineurium, nur ganz unbedeutende Veränderungen in den Nervenbündeln, wo auch wenig Bakterien anzutreffen sind, welche man dagegen bisweilen massenhaft im Epineurium angesammelt findet.

In Schnitten vom Sacralteil, nebst anliegenden Wurzeln und Spinalganglien, findet man in den entsprechenden Spinalganglien stellenweise ein wenig Kerne in der Kapsel, wie auch in und am inneren Rande des Perineuriums der anliegenden motorischen Wurzeln, dann und wann auch ein wenig zwischen die angrenzenden Ganglienzellen resp. Nervenfasern eindringend, vielleicht auch unbedeutende chromatolytische Veränderungen dieser Zellen. Speciell in den infiltrierten Stellen der Kapsel und der motorischen Wurzel stellenweise einige Stäbchen, zuweilen etwas zwischen die nächstliegenden Nervenfasern eindringend (siehe Fig. 18).

In den Meningen des Sacralteiles findet man, namentlich an der hinteren Seite der Peripherie und um die Wurzeln, mehr links, ein wenig Kerne, zuweilen längs den Septen, namentlich dem hinteren, etwas eindringend; um die anliegenden Wurzeln herum sind auch hie und da ein wenig Kerne anzutreffen. Stellenweise findet man sogar ziemlich viel kurze Stäbchen, teilweise mehr isoliert, teilweise in Gruppen, in und zwischen den Meningen (siehe Fig. 18). ausnahmsweise in einem Gefässe, hie und da längs den Septen, namentlich dem hinteren eindringend, ohne doch die graue Substanz zu erreichen; so z. B. kann man sie in einem Präparate bis nahe zur Mitte des Septums verfolgen, wo man dann eine kleine Blutung nebst etwas Bakterien, in und um das Septun herum, antrifft (s. Fig. 18 v.). Kleine Blutungen, jedoch hauptsächlich nur in den perivasculären Räumen kleiner Gefässe, kann man bisweilen auch in der grauen Substanz, antreffen. — Dagegen findet man in jedem Schnitt, in dem Centralkanal etwas, meistens freie oder der Wand anliegende Stäbchen (Fig. 18 w.), bisweilen in einer amorphen Masse, oder in Verbindung mit einigen abgestossenen Epithelzellen. — Scheinbar im Zusammenhang mit den Bakterien in den Meningen, findet man solche auchstellenweise um die anliegenden Wurzeln herum, auch ein wenig auf der rechten, nicht inficierten Seite, bisweilen sogar in der Kapsel der rechtsseitigen Spinalganglien, speciell an der, dem Rückenmark zugekehrten Seite.

Auch im übrigen Rückenmark findet man hie und da ein wenig Kerne in den Meningen, sowie stellenweise, wie im Sacralteil, ähnliche Stäbchen, in und zwischen denselben, aber im Dorsal- und Cervicalteil entschieden weniger längs den Septen eindringend; dagegen findet man in diesen Teilen eher etwas reichlicher Bakterien in dem Centralkanal, sowie mehr zwischen dessen Epithelzellen sich einschiebend; speciell im Dorsalteil findet man stellenweise sogar kleine Epithelzelldefecte in der Wand und daselbst, sowie in dem nächstumgebenden Gewebe etwas kurze Stäbchen. In einem Präparat vom oberen Dorsalteil, traf man eine kleine Blutung in der nächstliegenden centralen grauen Substanz, gleich an der Aussenseite des Epithellagers, welches stellenweise alteriert oder abgestossen ist; hierbei auch reichlich Bakterien vorhanden (s. Fig. 19).

T. XXX.

Versuch XX. 3 Tage.

Kaninchen 30. Gewicht 2250 Gram. Temp. 38,9.

Den 17. II. 1902 wurde in den linken Nervus ischiadicus eine 23-stündige, vom Kaninchen 28 (voriger Versuch) herstammende Typhusbouillon eingespritzt. Temp. Abends 39°,3.

Den 18. II. Gewicht 2150 Gram. Temp. 41,4—40,9.

Den 19. II. Gewicht 2100 Gram. Temp. 40,2—39,7.

Den 20. II. Gewicht 2050 Gram. Temp. 37,7. Tod etwa um 3 Uhr; Section beinahe unmittelbar darauf: in der Wunde, um den Nerv herum, etvas graues, fibrinöses Exsudat. Der Nerv injiciert, leicht geschwollen und grauweiss, besonders in der Injectionsgegend; die Milz scheint unbedeutend vergrössert zu sein. Übrigens nichts Auffallendes.

Typische Kolonien vom Exsudat und Nerv. Die Kulturen von Milz, Leber, Blut, Rückenmark und Gehirn verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle, zeigen eine teilweise compacte, kleinzellige Infiltration im Epi- und Perineurium, teilweise auch, besonders im Hauptnervenbündel, wo man in manchen Querschnitten, wie ein breites stark infiltriertes Band, quer ungefähr durch die Mitte des Schnittes findet, mit streifenförmigen Verzweigungen beiderseits, nebst bedeutender Alteration und Untergang von Nervenfasern. Hie und da auch kleine Blutungen. Massenhaft kurze Stäbchen vorhanden.

1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle etwas Kerne im Epi- und Perineurium, reichlich ungefähr im Centrum der einen Hälfte des Hauptnervenbündelquerschnittes, davon nach den Seiten streifenweise ausstrahlend, sowie auch etwas hie und da, speciell in und am inneren Rande des Perineuriums, von wo auch sie sich stellenweise längs den Septen zwischen den Nervenfasern einschieben. In Verbindung hiermit, bisweilen auch scheinbar unabhängig von den Kernen, etwas Alteration von Nervenfasern, sowie stellenweise Anschwellung des Endoneuriums. — In den übrigen Nervenbündeln viel weniger Veränderungen. Besonders in und um die infiltrierten Stellen, vorzugsweise im Hauptbündel reichlich kurze Stäbchen.

Schnitte 4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle, zeigen im Hauptnervenbündel, vorzugsweise nur in einem Segment, ungefähr $^1/_4$—$^1/_3$ des Querschnittes ausmachend, unbedeutende Veränderungen: fleckenweise etwas diffuse Alteration von Nervenfasern, geringe Anschwellung des Endoneuriums, sowie einige Kerne. — Auch in einem kleineren Nervenbündel ungefähr ähnliche Veränderungen, die übrigen Bündel, sowie Epineurium, ziemlich frei. — In den Nervenbündeln Bakterien nicht mit Sicherheit nachzuweisen, auch nur wenig derselben im Epineurium vorhanden, und wie es scheint oft, gleichsam mehr auf der Aussenseite des Nervs, in einer amorphen körnigen Masse (Exsudat?) gelagert.

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle nur wenig Kerne im Epineurium und in einigen Nervenbündeln, sowie etwas Alteration von Nervenfasern und Anschwellung des Endoneuriums in denselben. Etwas Bakterien im Epineurium, dagegen reichlich auf dem Nerv, in dem, demselben anhaftenden Exsudate; in den Nervenbündeln nicht mit Sicherheit Bakterien zu constatieren.

In den Spinalganglien keine deutlichen Veränderungen, auch keine Bakterien anzutreffen.

N:o 1.

In den Wurzeln, Meningen und Vorderhornzellen keine deutlichen Veränderungen; dagegen kann man einige mal bei Durchmusterung von Präparaten von verschiedenen Höhen des Rückenmarkes und des verlängerten Markes auf kleine Blutungen, hauptsächlich in der grauen Substanz stossen, bisweilen in Verbindung mit einigen Kernen (s. Fig. 20) und Zerfall des umgebenden Gewebes; in einigen von diesen Herden waren kurze Stäbchen zu finden, bisweilen auch in den Meningen, nur ausnahmsweise in einem Blutgefäss.

10 Tage. **Versuch XXI.**

Kaninchen 10. Gewicht 2050 Gram. Temp. 39°,2.

Den 11. XII. um 1 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus eingespritzt, von einer 20-stündigen Bouillonkultur eines Typhusbacillus, der 4 Tiere durchwandert hatte. Nach der Narkose wurde das Tier auf eine Stunde hinaus geführt (Temp. — 6°). Um 3,30 Temp. 38,8, Abends 39,2.

Den 12. XII. Gewicht 2025 Gram, Temp. 40,1—40,4°; draussen eine halbe Stunde (Temp. — 10°).

Den 13. XII. Gewicht 1950 Gram. Temp. 40,2—40,5. Draussen zweimal am Tage, je eine halbe Stunde, (Temp. ungefähr — 10°).

Den 14. XII. Gewicht 1925 Gram. Temp. 40,3—39,6; draussen eine halbe Stunde (Temp. — 12°).

Den 15—20. XII. Gewicht 1850—1550 Die Temperatur wechselnd zwischen 39,4 und 40,5.

Den 21. XII. Gewicht 1500 Gram. Temp. 41,5. Das Tier sieht am Morgen sehr angegriffen und schwach aus, starb etwa um 12,30; Section unmittelbar: reichlich eitrig-käsiges Exsudat in der Wunde, und um den Nerv herum in dieser Gegend. Der Nerv, besonders in der Injectionsgegend etwas verdickt, grauweiss und leicht injiciert. Die Meningen schienen leicht injiciert zu sein, und die cerebralen Meningen ausserdem leicht oedematös. An den inneren Organen nichts auffallendes. Typische Kolonien in Kulturen vom Exsudat, Nerv und Rückenmark; steril: Blut, Milz.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen stellenweise compacte Kerninfiltration in dem verdickten Epineurium, stellenweise auch in den Nervenbündeln, nebst reichlichen, meist ganz degenerierten Stäbchen.

1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle, besonders stellenweise reichlich, Kerne im Epineurium, bisweilen auch im Perineurium; im Hauptbündel mehr fleckenweise diffuse Alteration und Zerfall einer Menge von Nervenfasern und Anschwellung des Endoneuriums, sowie oft auch etwas Kerne. Stark degenerierte, d. h. nicht mehr deutlich sich färbende und hervortretende Bakterien scheinen vorzukommen.

4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle, sowie besonders einige cm höher, d. h. 1—2 cm unterhalb der Spinalganglien, in den Nervenbündeln noch weniger, und besonders an letztgenannter Stelle höchst unbedeutend, ähnliche Veränderungen, wie am vorigen Platz. Bakterien nicht sicher nachzuweisen.

In dem Nervenzweige zum M. semimembranosus und im rechten Nervus ischiadicus keine deutlichen Veränderungen und keine Bakterien.

In den entsprechenden Spinalganglien findet man stellenweise etwas Kerne in der Kapsel, teilweise auch innerhalb und im Perineurium der anliegenden motorischen Wurzel, dann und wann auch ein wenig zwischen die Nervenfasern resp.

Ganglienzellen eindringend. Unbedeutende chromatolytische Veränderungen in einzelnen Zellen scheinen vorhanden zu sein; vielleicht auch relativ oft, der Kern an der Peripherie. Ein wenig, degenerierte Stäbchen sind an den infiltrierten Stellen zu finden.

Schnitte von verschiedenen Höhen des Rückenmarkes sowie vom verlängerten Mark zeigen rings um in den Meningen stellenweise etwas Kerninfiltration, vielleicht am meisten im Lenden- und Sacralmark, wo sie am reichlichsten an der hinteren Peripherie vorzukommen scheinen, bisweilen etwas angehäuft um die Wurzeln, vielleicht mehr links, dann und wann auch ein wenig in dieselben eindringend; hierbei ist oft ein wenig Alteration von Nervenfasern zu finden. Scheinbar in Verbindung mit den meningealen Infiltrationen im Sacralmark, findet man bisweilen auch um die anliegenden Wurzeln und Spinalganglien der rechten, nicht inficierten Seite, ein wenig Kerne. Beinahe überall in den Meningen wo Kerne zu finden sind, teilweise auch unabhängig davon, trifft man teils mehr isoliert teils in Gruppen, typische kurze Stäbchen (Fig. 21). In den entsprechenden Vorderhornzellen keine deutlichen Veränderungen.

Auch vom Gehirn wurden Schnitte gemacht und findet man hier meistenteils in den Meningen etwas Kerne, oft im Zusammenhang damit auch etwas Bakterien, besonders in dem Sulcus interhemisphericus, wo man sie bisweilen speciell um die Gefässe reichlicher findet (siehe Fig. 22).

Versuch XXII. 21 Tage.

Kaninchen N:o 21. Gewicht 1600 Gram. Temp. $39^{0},_{1}$.

Den 30. XII. 1901 wurde in den linken Nervus ischiadicus von einer 22-stündigen Bouillonkultur eines Typhusbacillus, der 7 Tiere durchwandert hatte, eingespritzt. Temperatur Abends $38^{0},_{9}$.

Den 31. XII. Gewicht 1500 Gram. Temp. $41^{0},_{2}$—$40,_{5}$.

Den 1. I. 1902 Gewicht 1450 Gram. Temperatur $40^{0},_{6}$.

Den 2. I—14. I. nahm das Gewicht allmählich bis 1200 Gram ab, die Temperatur wechselte zwischen $38^{0},_{9}$ und $39^{0},_{7}$, nur einmal war sie $40^{0},_{1}$. Darnach blieb das Gewicht ungefähr stabil, Temperatur $38^{0},_{8}$—$39^{0},_{9}$, bis zum 19. I. Den 20. I. war das Gewicht um etwa 100 Gram gesunken, Temperatur Morgens $37^{0},_{9}$, um 3 Uhr $36^{0},_{4}$; das Tier, welches dann 1100 Gram wog, sah sehr schwach und angegriffen aus, wurde getötet (Stich im Nacken). Section unmittelbar darauf: reichliches, käsig-eitriges Exsudat in der Wunde, um den Nerv herum; der Nerv ein wenig verdickt und weissgrau, besonders in der Injectionsgegend leicht injiciert. Im Peritoneum unbedeutend serös-schleimige Flüssigkeit. Uebrigens nichts Auffallendes. In Kulturen vom Exsudat und Nerv an der Injectionsstelle, einige Kolonien; die übrigen Kulturen steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen in dem stark verdickten Epineurium, sowie Perineurium und Endoneurium, namentlich des Hauptbündels, reichlich, zum grossen Teil ovale, Kerne, nebst bedeutender Alteration und Untergang von Nervenfasern; die kleinen Nervenbündel weniger alteriert. — Bakterien nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle nur wenig Kerne im Epi- und Perineurium. Im Hauptnervenbündel teilweise Verdickung des Endoneuriums, und,

speciell in ungefähr einer Hälfte des Querschnittes, mässige Kernvermehrung, sowie Alteration der Nervenfasern. Die kleinen Nervenbündel weniger berührt. Keine Bakterien.

Etwa 5 cm oberhalb der Injectionsstelle, besonders im Hauptbündel, etwas, fleckenweise vorkommende Alteration, mit leichter Verdickung des Endoneuriums, Alteration einiger Nervenfasern, sowie hie und da einige Kerne. Bakterien nicht zufinden.

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle, im Epineurium weniger, dagegen in den Nervenbündeln ungefähr ebensoviel ähnliche Veränderungen wie an der Injectionsstelle. — Keine sicheren Bakterien.

In den entsprechenden Spinalganglien findet man ein wenig sowohl diffuse, als circumscripte chromatolytische Veränderungen, sowie grössere Differenzen in Farbe und Grösse einzelner Ganglienzellen, als rechterseits. Ein geringer Unterschied zwischen den entsprechenden Vorderhornzellen im Lendenmark links und rechts, scheint vorzukommen, d. h. unbedeutende chromatolytische Veränderungen in einigen der erstgenannten.

62 Tage. **Versuch XIII.**

Kaninchen N:o 7. Gewicht 2100 gram, Temp. 39°,1.

Den 4. XII. 1901 um 1,30 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus von einer, in sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten etwa 24-stündigen Agarkultur eines Typhusbacillus, der 3 Tiere durchwandert hatte, ein gespritzt. Temp. Abends 40°,2.

Den 5. XII. Gewicht 2000 Gram. Temp 40°,7—40°,6.

Den 6. XII. Gewicht 1950 Gram. Temp. 40°,6—40,1.

Den 8. XII. Gewicht 2000 Gram Temp. 39°,1—39°,8. Das Gewicht verblieb dann ungefähr stabil oder stieg einwenig, so dass das Tier den 4. II. 1902 ungefähr 2300 Gram wog; Die Temperatur wechselte Zwischen 38°,9 und 39°,9, nur 3 mal war sie 40° oder einwenig darüber; das linke Hinterbein verblieb auch unbedeutend schwächer als das rechte; übrigens scheinbar gesund wurde das Tier den letztgenannten Tag getötet (Stich im Nacken). Section ummittelbar darauf: ein wenig eingekapseltes, käsig-fibröses Exsudat in der Wunde um den Nerv herum; der Nerv in der Injectionsgegend mit den umgebenden Partien verwachsen und speciell in dieser Gegend leicht geschwollen und grau; in dem centralen Teil des Nervs kaum bemerkbarer Unterschied im Vergleich mit dem rechtsseitigen. Uebrigens nichts Besonderes. Alle Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen in dem stark verdickten Epineurium reichliche, meist ovale, Kerne, nur stellenweise etwas mehr Kleinzellen; dagegen findet man im Hauptnervenbündel, teilweise auch in einem anderen Bündel, compacte Anhäufung von Kleinzellen, nur die peripheren Teile des Querschnittes sind in dieser Hinsicht mehr frei, und zeigen in dem verdickten, mit hauptsächlich ovalen Kernen versehenen Endoneurium, nur einzelne, gewöhnlich schmale oder alterierte Nervenfasern. Die übrigen Nervenbündel sind weniger alteriert.

2—3 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man in dem Hauptbündel eine etwas diffuse, wenn auch fleckenweise mehr hervortretende Verdickung des Endoneuriums, nebst mässiger Kernvermehrung, sowie Alteration, besonders Verschmälerung der Nervenfasern. Die übrigen Nervenbündel und das Epineurium sind weniger berührt.

Schnitte 5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle zeigen, besonders im Hauptbündel, hauptsächlich eine fleckenweise Verdickung des Endoneuriums, mit teilweise bedeutender Verschmälerung der Nervenfasern, hier und da einige Kerne. Das Epineurium ziemlich frei.

Schnitte 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle, zeigen in einigen Nervenbündeln das Endoneurium stark verdickt, mit mässiger Kernvermehrung und die Nervenfasern meistens zerfallen oder verschwunden; die übrigen Nervenbündel, sowie Epineurium, weniger alteriert.

In den Spinalganglien und im Rückenmark keine deutlichen Veränderungen, vielleicht dass doch der linke Hinterstrang im Lendenteil einwenig verschmälert ist.

Von ganz besonderem Interesse ist der folgende Fall, in dem eine Secundärinfection hinzutrat, welche eine Lähmung der Hinterbeine bewirkte. Diese neue Infection war bedingt durch ein ganz kleines Stäbchen, welches um diese Zeit, wie auch bisweilen früher, eine kleinere Epidemie im Tierstall hervorgerufen hatte, indem viele Tiere an allgemeiner Infection starben, und dann den genannten Bacillus im Blute und in verschiedenen Organen, namentlich Milz und Leber, in Reinkultur zeigten. Der manifesten Krankheit, welche einen bis einige Tage dauerte, war oft schleimiger Ausfluss aus der Nase vorhergegangen; bei der Section fand man häufig Exsudat, oft fibrinöser oder eitriger Natur, in der Pleura, nicht selten auch im Pericardium oder Peritoneum, bisweilen auch pneumonische oder hämorrhagische Infiltrationen in den Lungen; Milz gewöhnlich vergrössert. — Bei allen diesen Infectionen, sowohl jetzt, als bei den früheren Epidemien, sind nur bei dem folgenden Fall paralytische Symptome observiert worden. — Dieser Bacillus, dessen starke Virulenz und schnell tötende Wirkung auf das Kaninchen, auch nun durch intraperitoneale Injection kontrolliert wurde, ist viel kleiner als der Typhusbacillus und sehr kurz, oft wie ein Coccus aussehend und bisweilen in Diplokokkenform gelagert; er verhält sich auch auf Nährmedien ganz anders als der Typhusbacillus, wächst z. B. in Thermostat auf schiefem Agar, in kleinen, runden, klaren, durchscheinenden Kolonien, welche im Anfang leicht an Pneumokokk-Kolonien erinnern, später aber etwas grösser und leicht grauweiss werden; er färbt sich nicht nach Gram.

Näher wurde diese Bakterie nicht studiert, aber sie hat sowohl in ihrer Wirkung auf Kaninchen, als in ihrem übrigen Verhalten, soweit

dieses geprüft wurde, viel Ähnlichkeit mit dem von Volk beschriebenen Bacillus [1]).

Die Agarkulturen vom Exsudat und Nerv, namentlich der Injectionsstelle, des vorliegenden Falles zeigten, wie es schien, nur Typhusbacill-Kolonien; während der ebengenannte Bacillus im Blut, Milz, Leber, Rückenmark und Gehirnmeningen, in Reinkultur vorzukommen schien.

Die Veränderungen in dem mit Typhusbacillus inficierten Nerv waren relativ wenig ausgesprochen. Nur in der Injectionsgegend schienen, meistens degenerierte, typhusbacillähnliche Bakterien vorzukommen.

Dagegen war überall in den Meningen eine so starke kleinzellige Infiltration, wie sie niemals nach Injection, auch direct in das Rückenmark, von irgend einer der bei diesen Untersuchungen gebrauchten Bakterien hervorgerufen ist. In Uebereinstimmung hiermit waren die oben beschriebenen Bakterien meist ziemlich reichlich und in der Hauptsache ziemlich gleichmässig rundherum in den Meningen verbreitet. Sie schienen, wie auch die Kerninfiltration, im allgemeinen nur wenig in und längs den Septen einzudringen; dagegen fand man meistens etwas von diesen Bakterien im Centralkanal, oft nebst mehr oder weniger zellreichem Exsudat, sowie abgestossenen Epithelzellen, bisweilen auch in einem Blutgefässe.

Ausserdem waren im Rückenmark, sowohl in der grauen, als in der weissen Substanz, viele Blutungen, oft in Verbindung mit Gewebszerfall und etwas Kleinzellen, vorhanden. Diese Herde kamen am zahlreichsten im oberen Lendenteil und untersten Dorsalteil vor, wo sie bisweilen bis 20 à 25 in einem Präparat zu finden waren. Von hier nahmen sie an Zahl und auch meistens an Ausbreitung nach beiden Seiten, besonders nach unten, resp. nach hinten, ab; so z. B. waren sie im Sacralteil kaum mehr zu finden; auch im mittleren Dorsalteil waren sie sehr vermindert, um wieder im obersten Dorsalteil und unterem Cervicalteil zuzunehmen; doch schienen sie hier von noch jüngerem Datum zu sein, als im untersten Dorsal- und Lendenteil, indem hier meistens nur rote Blutkörperchen, dabei aber keine Kleinzellen vorkamen. Im obersten Cervicalteil, sowie im verlängerten Mark, Pons und Gehirn, sind meistens keine Blutungen mehr zu finden, wohl aber Infiltration, sowie Bakterien in den betreffenden Meningen. Die perivasculären Räume im Rückenmark sind oft dilatiert, bisweilen Kleinzellen und rote Blutkörperchen enthaltend. — Nur die Spinalganglien des Lenden- und Sacralteils wurden unter-

[1]) Volk: Ueber eine Kaninchen-Seuche. Centralblatt für Bakteriologie, etc. Bd. XXXI, N:o 5. 1902.

sucht, und schienen sie gewissermaassen eine Grenzstation zu bilden, indem die Kerninfiltration und die Bakterien sich teilweise bis hierher erstreckten, aber im allgemeinen nicht mehr in die angehörigen Nerven.

Der Fall wird hier etwas ausführlicher angeführt.

Versuch XXIV. 12 Tage.

Kaninchen N:o 29. Gewicht 1925 Gram. Temperatur 39°,2.

Den 17. II. 1902, um 2 Uhr wurde in den linken Nervus ischiadicus von einer 23-stündigen Typhusbouillonkultur, vom Kaninchen 28 (Versuch XIX) herstammend, eingespritzt. Temperatur Abends 38°,6.

Den 18. II. Gewicht 1875 Gram. Temp. 40°,8—40°,3.

Den 19. II—24. II. Gewicht 1825—1750 Gram. Temp. Zwischen 40°,9 und 39°,8.

Den 25—27. II. Gewicht 1750—1675 Gram. Temp. 39°,3—39°,6.

Den 28. II. Gewicht 1700 Gram. Temp. 41°,3—40°,4.

Den 1. VII. Morgens Gewicht 1600, Temp. 39°,2. Am Vormittage wurde eine gewisse Schwäche der beiden Hinterbeinebemerkt, welche im Laufe des Tages allmählich zunahm, so dass das Tier nicht mehr stehen konnte, ohne dass doch die Beine ganz vollständig gelähmt waren; am Nachmittag auch eine gewisse Schwäche sowie Zuckungen in den Vorderbeinen, besonders rechts; der Kopf wurde mehr nach rechts gezogen. Um 8 Uhr Abends beinahe in Agonie, Temp. 34°,1, wurde getötet (Stich im Nacken): in der Wunde um den Nerv herum einwenig käsiges Exsudat; der Nerv, namentlich in der Injectionsgegend, leicht injiciert, unbedeutend geschwollen und weissgrau; die Meningen injiciert, und das Rückenmark vom unteren Dorsalteil abwärts resp. hinterwärts graurötlich und erweicht. Milz etwas vergrössert.

In Kulturen vom Exsudat und Nerv an der Injectionsstelle nur typische Typhuskolonien, dagegen in Kulturen vom Blut, Milz, Leber, Rückenmark und Gehirn, keine typhusbacillähnliche Kolonien, sondern nur ganz kleine, runde, klare, durchscheinende Kolonien, im Anfang an Pneumokokk-Kolonien erinnernd, welche später aber etwas grösser und grauweiss wurden; die mikroskopische Untersuchung derselben zeigte ein ganz kleines, nach Gram sich nicht färbendes Stäbchen.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen in dem verdickten Epi- und Endoneurium, speciell des Hauptnervenbündels, reichliche, meist ovale, Kerne, sowie Alteration und Untergang von Nervenfasern. Besonders im Epineurium schienen stellenweise, degenerierte, typhusähnliche Stäbchen vorzukommen.

2—3 cm oberhalb der Injectionsstelle etwas, meist ovale, Kerne stellenweise im Epineurium; in dem Hauptbündel und speciell auch in einem anderen Nervenbündel, mehr fleckenweise, etwas Anschwellung des Endoneuriums, einige Kerne, sowie Alteration und Verschmälerung einer Menge Nervenfasern. Keine deutlichen Bakterien.

5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle, Epineurium ziemlich frei. In den Nervenbündeln unbeteudende fleckenweise Alteration derselben Art, wie am vorigen Platz.

Schnitte vom Sacralteil nebst anliegenden Wurzeln und Ganglien, zeigen in den Meningen rund herum eine continuirliche, meistens ziemlich compacte klein-

zellige Infiltration, welche sich gewöhnlich nur wenig längs den Septen in das Rückenmark hinein erstreckt, dagegen oft sehr reichlich um die anliegenden Wurzeln und in den Kapseln der Spinalganglien sich ausbreitend (bisweilen auch ein wenig längs den Septen in diese sich einschiebend), jedoch so, dass oft nur die dem Rückenmark zugekehrte Seite z. B. der Spinalganglien nebst anliegenden motorischen Wurzeln infiltriert ist, während die andere Seite frei oder nur relativ wenig berührt ist. Diese Infiltration ist auf beiden Seiten gleich entwickelt.

Den lateralen Teilen des Schnittes anhaftend, findet man oft Nervenbündelquerschnitte, wenigstens teilweise den resp. Nervi ischiadici nahe unterhalb der Spinalganglien entstammend, welche frei oder nur mit ganz unbedeutenden fleckweise vorkommenden Alterationen versehen sind.

In der Rückenmarkssubstanz findet man ausnahmsweise kleine Blutungen; die perivasculären Räume sind oft erweitert, bisweilen einige Kleinzellen, oder rote Blutkörperchen enthaltend. Allgemeine Blutfülle; bisweilen kleine Blutungen in und zwischen den infiltrierten Meningen. In den infiltrierten Partien — doch so dass eine geringe Infiltration bisweilen sich ein wenig weiter zu erstrecken scheint — findet man meistens ziemlich diffus, ohne eigentliche Gruppierung, und oft sehr reichlich, ein kleines, ganz kurzes, nach Gram sich nicht färbendes Stäbchen, oft von ungefähr runder Form, nicht selten als Diplokokk gelagert, ähnlich dem, in Kulturen vom Rückenmark und Blute nachgewiesenen; bisweilen sieht man es auch in einem Blutgefäss. Im Centralkanal sind auch einwenig ähnliche Bakterien, zuweilen in Verbindung mit alterierten oder abgestossenen Epithelzellen anzutreffen.

Schnitte vom unteren Lendenteil ergeben, was die Meningealinfiltration und Bakterien betrifft, ungefähr dasselbe Bild wie dieselben vom Sacralteil. Im Rückenmark hie und da einzelne kleine Blutungen, wie auch in und zwischen den Meningen. Im Centralkanale etwas Bakterien nebst ein wenig kleinzelligem Exsudat.

Schnitte vom mittleren Teil der Lendenanschwellung zeigen in den Meningen ungefähr dieselbe Verhältnisse, dagegen findet man hier reichlicher, gewöhnlich einige in jedem Schnitte, kleine Herde von roten Blutkörperchen, oft in Verbindung mit einwenig Kleinzellen und Gewebszerfall, sowohl in der grauen als weissen Substanz, bisweilen scheinbar in Verbindung mit einem kleinen Blutgefäss; selten findet man Bakterien in oder um diese Herde, sowie in einem Blutgefäss; die perivasculären Räume oft stark erweitert, bisweilen rote Blutkörperchen oder Leukocyten enhaltend. Besonders an einer Stelle der Centralkanalwand etwas zelliges Exsudat sowie Bakterien.

In dem oberen Teil der Lendenanschwellung und im untersten Dorsalteil ist die Meningealinfiltration eher noch stärker auspesprochen, oft etwas längs den Septen eindringend; vielleicht auch öfter Blutungen in und zwischen den Meningen; im Rückenmark dagegen findet man viel reichlicher und auch mehr ausgebreitete, ähnliche Blutherde wie an letztgenanntem Platz, bisweilen in Form von verbreiteten blutigen Infiltrationen, oft bis 20—25 in einem Schnitt, sowohl in den Vorder- als Hinterhörnern und in der centralen grauen Substanz, wie in der weissen Substanz — oft, wie es scheint, mit gewisser Vorliebe in den Grenzgebieten zwischen der grauen und weissen Substanz, und am wenigsten in den Vordersträngen (s. Fig. 23). Die perivasculären Räume oft stark dilatiert und bisweilen mit Zellen gefüllt.

In den infiltrierten Partien findet man meistens ziemlich reichlich einen kleinen Bacillus, ähnlich demselben in den früheren Schnitten und ungefähr auf dieselbe Weise verteilt, bisweilen auch einige in oder um die genannten Herde in der Rückenmarkssubstanz und in einem Blutgefäss, etwas auch im Centralkanal, nebst Kleinzellen oder abgestossenen Epithelzellen.

Im mittleren Dorsalteil sind die Veränderungen weniger ausgesprochen, besonders findet man nur einzelne Blutungen in der Rückenmarksubstanz. Bakterien scheinen auch weniger reichlich vorhanden zu sein.

T. XXX.

Im obersten Dorsal- und unteren Cervicalteil findet man wieder etwas mehr Veränderungen nebst Bakterien, besonders mehr Blutungen im Rückenmark, oft bis 10 und mehr in einem Schnitte, aber von ganz frischem Datum, ohne alle Kleinzellen; im Centralkanal ein wenig Bakterien und abgestossene Epithelzellen. Von hier aufwärts scheinen die Veränderungen wieder abzunehmen, so z. B. findet man im obersten Cervicalteil, sowie im verlängerten Mark, Pons und Gehirn nur ausnahmsweise Blutungen, dagegen in den Meningen noch reichlich Kleinzellen und Bakterien.

Bei einigen Tieren wurde von der Typhusbacillbouillonkultur auch direct ins *Rückenmark* eingespritzt; die meisten Tiere starben den folgenden Tag, bisweilen schon denselben oder in der Nacht, und waren vor dem Tode gewöhnlich mehr oder weniger vollständig an den Hinterbeinen gelähmt.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte, ausser den lokalen Zerstörungen an der Injectionsstelle, im obersten Lendenteil, wo auch reichlich Bakterien vorhanden waren, keine bedeutenden Veränderungen; nur etwas Kerninfiltration stellenweise in den Meningen, hauptsächlich jedoch beschränkt auf die angrenzenden Partien, unteren Dorsal- und Lendenteil, während der obere Dorsalteil und besonders der Cervicalteil meist frei waren; auch etwas Alteration und Abstossung des Centralkanalepithels war oft worhanden, ausnahmsweise eine kleine Blutung in der grauen Substanz. Bakterien waren nur sparsam anzutreffen, und oft schwer nachzuweisen.

In zwei Fällen konnte die Kerninfiltration bis zu den Lendenganglien verfolgt werden, indem man stellenweise in der Kapsel einiger derselben, weniger im Perineurium der anliegenden motorischen Wurzeln, etwas Kleinzellen fand. Bakterien waren nicht mit Sicherheit zu konstatieren. In den resp. Nerven keine deutliche Veränderung.

Bei einer Anzahl von Tieren wurden in den linken Nervus ischiadicus Typhusbouillonkulturen eingespritzt, die 3, 5, 8 und 12 Tage im Brütofen gestanden hatten, und die Tiere — wenn sie nicht ausnahmsweise während der Observationszeit starben (abgerechnet einige Fälle wo eine Secundärinfection hinzutrat) — nach bestimmten Zeitintervallen, einigen Tagen bis 2 à 3 Wochen, wie bei den früheren ähnlichen Versuchen, getötet worden. Die Reaktion nach der Einimpfung, was die Gewichts- und Temperaturverhältnisse betrifft, war, besonders bei der Anwendung der 8 und 12 Tage alten Kulturen, etwas geringer wie nach Einspritzung der 24-stündigen Kulturen; die Gewichtsabnahme war doch oft relativ andauernd. Die bei der Section gefundenen ma-

kroskopischen Veränderungen waren, was den Nerv betrifft, mit Ausnahme derselben in der Injectionsgegend, auch weniger ausgesprochen; und im Rückenmark war im allgemeinen nichts zu bemerken, gewöhnlich auch nichts auffallendes von den inneren Organen, ausser oft Blutfülle.

An der Injectionsstelle findet man bei der *mikroskopischen Untersuchung* beinahe dieselben Veränderungen wie nach Injection der 24-stündigen Kulturen; aber diese ausgesprochenen Alterationen waren hauptsächlich auf die genannte Stelle und deren nächste Umgebung beschränkt; während man im übrigen, centralliegenden Teil des Nervs, meistens nur ziemlich unbedeutende, fleckenweise über den Querschnitt verteilte Veränderungen, ungefähr von derselben Natur, wie nach Filtratinjectionen bei den früheren Versuchen, d. h. etwas Anschwellung des Endoneuriums, Alteration oder Verschmälerung der Nervenfasern, nebst einigen Kernen antrifft. In den Spinalganglien und im Rückenmark nichts auffallendes; in einem, mit 8 Tage alter Kultur inficierten Falle, der nach 20 Tagen in stark abgemagertem Zustande starb — alle Kulturen verblieben steril — kamen jedoch kleine Blutungen im Rückenmark vor.

Die Bakterien waren in den Schnitten im allgemeinen sehr schwer nachweisbar; mit Sicherheit gelang es sie meist nur in der Injectionsgegend, während der ersten Woche nach der Infection nachzuweisen und dann auch gewöhnlich in degeneriertem, schwer färbbarem Zustande; auch kulturell war es hauptsächlich diese Gegend, welche Typhusbacillen, etwa während der ersten 10—12 Tage, zeigte.

Versuche mit Typhusbacill-Filtraten.

Hier sei nur an die Versuche von Vincent [1]) erinnert, der durch Injection eines von ihm bereiteten Typhustoxins in die Umgebung des Nervus ischiadicus an Meerschweinchen, degenerative Veränderungen der Nervenfasern, namentlich der Myelinscheide, in der Gegend der Ranvier'schen Schnurringe beginnend, sowie Vermehrung der Kerne der Nervenfaserscheiden, sich entwickeln sah.

[1]) Vincent: Névrite périphérique expérimentale produite par la toxine typhique. Comptes Rendus de la Société de Biologie. Seance du 10 Mars. 1900.

Auch mit Filtraten von Typhusbouillonkulturen, die verschieden lange Zeit (etwa 1, 3 Wochen und zwei Monate) in Kolben im Brütofen gestanden hatten, wurden einige Versuche auf dieselbe Weise, wie mit den früheren Filtraten, angestellt.

Die Reaktion nach der Einspritzung, was die Gewichts- und Temperatur-Verhältnisse betrifft, war auch hier sehr gering, oft kaum bemerkbar. Diarrhoe kam nur selten vor.

Ebenso waren die bei der Section wahrnehmbaren Veränderungen nur unbedeutend, und hauptsächlich auf die Injectionsgegend beschränkt; oft etwas Oedem in den Wundrändern, bisweilen wenig, weissgraues, fibrinöses Exsudat in der Wunde um den Nerv herum, der besonders in dieser Gegend oft etwas injiciert, leicht geschwollen und weissgrau war. Die mikroskopischen Veränderungen waren von derselber Natur, wie bei den früheren Filtratversuchen, aber eher noch weniger ausgesprochen, so dass es auch hier schwer war einen bestimmten Unterschied zwischen den Effekten der verschieden alten Kulturen zu machen.

Versuche mit Proteus.

Eine Anzahl (etwa 30) Versuche wurde auch mit einem für Proteus gehaltenen Bacillus gemacht. Derselbe war von Prof. Laitinen aus der Milz eines, aller Wahrscheinlichkeit nach an allgemeiner Infection mit diesem Bacillus nebst difteritischer Enteritis, in der medicinischen Abteilung der hiesigen Universitätsklinik gestorbenen Patienten, reinkultiviert worden, und ist auch von ihm näher beschrieben [1]): „in hohem Agar bildet der Bacillus etwas grauartige und rundere Kolonien, verflüssigt Gelatine mit schöner Ausstrahlung und „schwärmenden Inseln", keine Gaserzeugung in Rohrzuckeragar; coaguliert die Milch nicht, bildet Alkali und auf Kartoffeln einen grauweissen glänzenden Belag. Er ist von Mittelgrösse, recht dick, ziemlich polymorph, beweglich, mit „Geisseln" versehen — — —. Oft sehr schöne Endfärbung, besonders mit Carbol-Fuchsin — — —. Dieser Bacillus gleicht beinahe vollkommen dem Proteus (Hauser) und weicht von demselben nur etwas, durch ziemliche Färbungsfähigkeit nach Gram, ab".

Auf gewöhnliche Weise gemachte Injectionen in den Nerv von 15—20-stündigen Bouillonkulturen riefen in der Regel eine, gewöhnlich den folgenden Tag, bisweilen auch schon am selben Abend eintretende, meistens einen oder einige Tage andauernde Temperatursteigerung hervor, welche sich bisweilen auch im späteren Verlaufe einstellte, sowie auch eine, öfters nicht allzu grosse, Gewichtsabnahme. Diarrhoe kam auch nicht selten vor.

Dagegen trat im Anfang der Tod meistens nicht spontan ein während den ersten Tagen nach der Infection.

---

[1]) Laitinen: Ein Fall von Proteusinfection mit tödlichem Ausgang. Centralblatt f. allgemeine Pathologie. 1898. N. $^{8}/_{9}$.

Bald aber wurde die Virulenz des Bacillus durch Ueberimpfung von Tier zu Tier, unter Einschiebung von Reinkulturen, so gesteigert, dass um die Tiere wenigstens einige Tage nach der Infection am Leben zu behalten, man gezwungen war, die eingespritzte Bouillonkultur mit seinem vielfachen Volum (bis 1: 14) sterilisierter Kochsalzlösung oder Bouillon zu verdünnen.

Bei den die ersten Tage nach der Infection gestorbenen oder getöteten Tieren hatte das, bisweilen reichlich vorhandene Exsudat in der Wunde um den Nerv herum, von wo es sich zuweilen auch weit unter die Haut erstreckte, oft ein mehr serös-schleimiges, oder gelatinös- oder schleimig-fibrinöses oder eitriges Aussehen; später, zuweilen jedoch auch in den früheren Fällen, nahm es gewöhnlich eine mehr trockne, käsige Beschaffenheit an.

Der Nerv war, besonders in den früheren Fällen, injiciert, am meisten in der Injectionsgegend, sowie graugefärbt, oft stark angeschwollen und von etwas oedematösem Aussehen; die Meningen dann und wann etwas injiciert. Die Milz schien oft ein wenig vergrössert zu sein.

Kulturell wurden die Bakterien oft noch nach einigen Wochen nach der Infection im Exsudat und Nerv an der Injectionsstelle nachgewiesen, nicht so selten, doch eigentlich nur während der ersten Woche, auch im Rückenmark und Milz sowie bisweilen auch im Blut, ausnamhsweise in der Leber und auf dem Peritoneum, welches dann etwas feucht oder mit einem leichten fibrinösen Belag bedeckt war.

Die *mikroskopischen Veränderungen* nach Proteusinjection sind überhaupt relativ klein, besonders sind im allgemeinen Kerne, speciell in den Nervenbündeln, meistens auffallend wenig vorhanden; im Vergleich hiermit findet man relativ viel Alteration und Zerfall von Nervenfasern sowie Anschwellung und Verdickung des Endoneuriums; Blutungen sind meistens wenig vorhanden. Die Veränderungen sind, auch in den jüngeren Fällen, meistens relativ diffus ausgebreitet, sowohl in der Längsrichtung des Nervs, als auch in den resp. Querschnitten; so z. B. sind die Veränderungen nahe den Spinalganglien auch in den ersten Tagen nach der Infection bisweilen nicht viel weniger entwickelt als 1—2 cm oberhalb der Injectionsstelle; und wenn auch bisweilen in den Schnitten oberhalb der Injectionsstelle, eine gewisse Localisation der Veränderungen, in den frühen Fällen, zu den mehr peripheren Teilen des Nervenbündelquerschnittes sich geltend macht, so sind dieselben doch öfters mehr

diffus oder fleckenförmig über den ganzen Querschnitt verteilt, und bestehen in, oft starker, Anschwellung des Endoneuriums, diffuser Alteration und Zerfall von Nervenfasern, aber einer nur unbedeutenden Kernvermehrung.

Obgleich die Veränderungen in dem Nerv relativ gering sind, kann man doch nicht selten kleinere Veränderungen in den entsprechenden Spinalganglien, bisweilen auch unbedeutende solche in den Wurzeln, sowie im Rückenmark finden. In den Spinalganglien trifft man bisweilen ein wenig Kerne in der Kapsel, öfter geringe chromatolytische Veränderungen in den Ganglienzellen, ungefähr derselben Natur, wie bei den früheren Infectionen. Die geringen in den Wurzeln anzutreffenden Veränderungen, derselben Art wie in dem Nerv, sind in den Hinterwurzeln eher mehr hervortretend als in den vorderen. In den Rückenmarksmeningen findet man dann und wann stellenweise einwenig Kerne, bisweilen auch unbedeutende chromatolytische Veränderungen in den resp. Vorderhornzellen.

In Uebereinstimmung hiermit sind auch die Bakterien meistens etwas diffus ausgebreitet in dem Nerv, sowohl in den Nervenbündeln als im Epineurium. Sie sind hier, namentlich in der Injectionsgegend, bisweilen sogar einige Wochen nach der Infection nachzuweisen; bisweilen, namentlich in diesen frühen Fällen wo man eine Art Randzone von Alteration findet, sind sie jedoch oft mehr massenhaft speciell an dem inneren Rande dieser Zone angehäuft. Nur selten sind sie, und nur in den während der ersten Woche nach der Infection gestorbenen Fällen, in den Spinalganglien, Wurzeln und im Rückenmark hier und da zwischen den Meningen, ausnahmsweise auch längs den Septen und zwischen den angrenzenden Nervenfasern anzutreffen.

Als Beispiele seien nur folgende Fälle in Kürze hier angeführt.

26 Stunden. **Versuch XXV.**

Kaninahen 17. Gewicht 1390 Gram. Temperatur 39°,1.

Den 12. XI. 1897 um 12 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus eingespritzt von einer 15-stündigen Bouillonkultur der oben beschriebenen Proteus, der 7 Tiere durchwandert hatte. Temperatur um 1. Uhr 35°,8, um 3 Uhr 38°,3, um 5 Uhr 40°,3, um 7 Uhr 40°,4 und um 9 Uhr 40°,9.

Den 13. XI. Gewicht 1300 Gram. Temperatur 40°,1. Das Tier sieht etwas angegriffen aus, wurde um 2 Uhr getötet; Autopsie unmittelbar: in der Wunde um

den Nerv herum ein wenig gelatinös-fibrinöses Exsudat; der Nerv injiciert, besonders in der Injectionsgegend, etwas grau gefärbt und deutlich angeschwollen. Die Milz scheint ein wenig vergrössert zu sein.

Die Kulturen von Exsudat und Nerv zeigten typische Kolonien; einige Kolonien auch in den Kulturen vom Rückenmark und von der Leber.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen etwas Kerninfiltration im Epineurium und Perineurium, in den Nervenbündeln bedeutende diffuse Alteration der Nervenfasern, besonders stellenweise Anschwellung des Endoneuriums sowie einige Kerne; ausnahmsweise eine kleine Blutung. Sowohl im Epineurium als in den Nervenbündeln reichlich, stellenweise massenhaft mittelgrosse, mit Gram sich ziemlich gut färbende Stäbchen vorhanden.

Etwa 2 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man viele Nervenfasern diffus alteriert, etwas mehr in den peripheren Teilen des Querschnittes, wo man auch vorzugsweise Anschwellung des Endoneuriums sowie etwas Kernvermehrung antrifft. Auch etwas Kerninfiltration im Epineurium und Perineurium. Im Epineurium, aber vielleicht noch mehr in den Nervenbündeln, sind Bakterien zu finden, stellenweise reichlich.

4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle noch etwas alterierte Nervenfasern und Anschwellung des Endoneuriums nebst einigen Kernen hier und da, mehr gegen die Peripherie des Querschnittes zu; auch im Epineurium und Perineurium ein wenig Kerne. Hier und da im Epineurium und zwischen den Nervenfasern sind Stäbchen zu finden.

Einige cm höher, nahe den Spinalganglien nur unbedeutende Alteration einzelner Nervenfasern, bisweilen in Verbindung mit leichter Anschwellung des Endoneuriums; kaum deutliche Kernvermehrung. Nur ausnamhsweise Bakterien anzutreffen.

Schnitte etwa 2 cm unterhalb der Injectionsstelle geben ungefähr dasselbe Bild wie dieselben von der letztgenannten Stelle, nur weniger Kerne im Epineurium; auch weniger Bakterien vorhanden.

In den Spinalganglien, Wurzeln und im Rückenmark keine deutliche Veränderungen, auch keine Bakterien zu finden.

Versuch XXVI. 5 Tage.

Kaninchen 21. Gewicht 1480 Gram. Temperatur $38^{0},_{7}$.

Den 17. XI. 1897 wurde in den rechten Nervus ischiadicus eingespritzt von einer mit ihrem vierfachen Volum verdünnten 16-stündigen Bouillonkultur eines Proteus, der 8 Tiere durchwandert hatte. Temperatur Abends $38^{0},_{3}$. Den 18 und 19, Gewicht resp. 1400 und 1330, Temp. $38^{0},_{9}$—$39^{0},_{8}$.

Den 20. Gewicht 1320. Temperatur $39^{0},_{5}$—$40^{0},_{3}$; das Tier kann sich nur wenig auf das rechte Hinterbein stützen. Den 21, Gewicht 1300, Temperatur $40^{0},_{8}$.

Den 22. Gewicht 1280, Temp. 39°,7, Diarrhoe; um 6 Uhr Temp. 37°,5; Genickkrampf (der Kopf gegen den Rücken gezogen), Tod etwa um 7,30; Autopsie unmittelbar: in der Wunde um den Nerv herum etwas leicht gelbliches gelatinös-eitriges Exsudat; der Nerv, besonders in der Injectionsgegend, bedeutend angeschwollen, etwas grau gefärbt und leicht injiciert. Peritoneum stellenweise mit einem leichten, eitrig-fibrinösen Anflug bedeckt. Die Milz vielleicht etvas vergrössert und dunkel.

Typische Kolonien in den Kulturen von: Exsudat, Nerv, Rückenmark, Blut Milz, Leber und Peritoneum.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte der Injectionsstelle zeigen Alteration und Zerfall einer grossen Anzahl von Nervenfasern nebst stellenweise etwas Anschwellung des Endoneuriums und Kernvermehrung; ausnahmsweise eine kleine Blutung; im Epineurium mehr Kerne vorhanden. Bacillen, oft mit deutlicher Endfärbung, stellenweise reichlich, sowohl im Epineurium als in den Nervenbündeln vorhanden.

Etwa 2 cm oberhalb der Injectionsstelle findet man in den Nervenbündeln zerstreute Fleckchen mit diffus alterierten Nervenfasern, Anschwellung des Endoneuriums, bisweilen auch mit einigen Kernen; im Epineurium stellenweise ein wenig mehr Kerne. Wenig Bacillen, hauptsächlich im Epineurium und am inneren Rande des Perineuriums des Hauptbündels zu finden.

Schnitte 4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle zeigen dieselben Veränderungen, aber etwas weniger ausgesprochen, besonders im Epineurium weniger Kerne. Bakterien werden nicht mit Sicherheit nachgewiesen.

Schnitte 1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle zeigen beinahe ebenso viel ungefähr ähnliche Veränderungen wie auf der genannten Stelle.

Ein Vergleich der resp. Spinalganglien auf beiden Seiten zeigt auf der rechten, injicierten Seite allzu grosse Extremen was Farbe und Grösse einzelner Ganglienzellen betrifft, sowie ein wenig chromatolytische Veränderungen derselben. Bakterien nicht nachzuweisen.

In den betreffenden Vorderhornzellen bisweilen leichte Störungen in der Anordnung der chromatophilen Elemente, sowie eine geringe Chromatolyse in einzelnen derselben. In einem Präparat vom unteren Lendenteil fand man ein wenig typische Bacillen stellenweise in den Meningen, und auch im Septum posterius.

Im linken Nervus ischiadicus keine deutliche Veränderung.

11 Tage. **Versuch XXVII.**

Kaninchen 33. Gewicht 1960 Gram. Temp. 39°,4. Den 29. XI. 97 um 3 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus eingespritzt von einer mit ihrem neunfachen Volum verdünnten 18-stündigen Bouillonkultur eines Proteus, der 10 Tiere durchwandert hatte. Temp. 6 Uhr Abends 38°,4, um 9 Uhr 39°,9.

Den 30. XI—3. XII. Gewicht 1900—1750. Temp. 40°,6—41°,5—40°,2.

Den 4. XII—6. XII. Gewicht 1700—1680. Temp. 39°,9—38°,8.

Den 7. XII. 1610. 38°,7—38°,4. Diarrhoe. Das rechte Hinterbein schwach.

Den 8—9 XII. Gewicht 1500—1390. Temp. 37°,5—37°,9; sieht schwach und angegriffen aus.

Den 10. XII. Gewicht 1280. Temp. $37^{0},_{2}$—$37^{0},_{6}$. Um 6,30 beinahe in Agonie, wurde getötet; Autopsie unmittelbar: starke Abmagerung; in der Wunde um den Nerv herum käsig—eitriges Exsudat, von dort sich auch unter die Haut ausbreitend und etwas mehr schleimiges Aussehen annehmend. Der Nerv angeschwollen und graugefärbt, von den inneren Organen nichts auffallendes.

Typische Kolonien in Kulturen vom Exsudat und Nerv in der Injectionsgegend; die übrigen Kulturen steril.

Mikroskopische Untersuchung.

An der Injectionsstelle findet man einen bedeutenden Zerfall und Untergang von Nervenfasern; das Endoneurium stark verdickt und hervortretend, mit einigen Kernen stellenweise; im Epineurium sind mehr Kerne vorhanden. Im Epineurium und Perineurium, aber nicht mit Sicherheit in den Nervenbündeln, konnten degenerierte Bacillen nachgewiesen werden.

Schnitte etwa 2 cm oberhalb der Injectionsstelle zeigen dieselben Veränderungen im Nervenhauptbündel, weniger in den übrigen Nervenbündeln, aber mehr fleckenweise und im allgemeinen weniger hervortretend, auch weniger Kerne im Epineurium. Vielleicht einige, etwas degenerierte Bacillen im Epineurium.

2—3 cm höher sind die Veränderungen noch weniger hervortretend (im Hauptbündel eher mehr gegen die Peripherie). Sichere Bakterien sind nicht gefunden.

1—2 cm unterhalb der Injectionsstelle ungefähr dieselben Veränderungen wie an der genannten Stelle; auch Bacillen speciel im Eneurium werden angetroffen.

In den betreffenden Spinalganglien und Vorderhornzellen schienen unbedeutende chromatolytische Veränderungen vorhanden zu sein; übrigens nichts auffallendes. Keine Bakterien zu finden. Speciel in den Hinterwurzeln, vielleicht auch unbedeutende Veränderungen derselben Natur wie in dem Nerv.

Versuch XXVIII. 70 Tage.

Kaninchen 31. Gewicht 2230 Gram. Temp. $39^{0},_{3}$. Den 29. XI. 97 um 2 Uhr wurde in den rechten Nervus ischiadicus von derselben Proteusbouillon wie in dem letzten Versuche, aber mit ihrem 14-fachen Volum sterilisierter, physiologischer Kohlsalzlösung verdünnt, eingespritzt. Temp. Abends $38^{0},_{4}$.

Den 30. XI—6. XII. Gewicht 2230—2120. Temp. wechselte zwischen $38^{0},_{9}$—$39^{0},_{8}$.

Den 7. XII. Gewicht 2050. Temp. $40^{0},_{2}$—$40,_{3}$.

Den 8—16. XII. Gewicht 1900—1610. Temp. zwischen $38^{0},_{6}$ und $39^{0},_{6}$; hierunter 1 Tag Diarrhoe.

Den 17. XII. Gewicht 1590, Temp. $38^{0},_{8}$—$38^{0},_{7}$.

Den 18 XII—5 I. 98. Gewicht 1600—1580—1630 Gram. Temp. zwischen $38^{0},_{8}$ und $39^{0},_{7}$.

Den 6. I—12. I. Gewicht 1660—1690. Temp. $39^{0},_{2}$—$39^{0},_{7}$.

Den 13. I—6. II. Gewicht 1800—2160. Temp. $39^{0},_{2}$—$39^{0},_{9}$.

Den 7. II. Gewicht 2200. Temp. $39^{0},_{3}$. Das Tier sieht vollständig gesund aus, kaum bemerkbarer Unterschied zwischen den beiden Hinterbeinen; wurde getötet. Autopsie unmittelbar darauf: Um den Nerv herum in der Injectionsgegend nichts

zu bemerken, ausser dass der Nerv in dieser Gegend mit den umgebenden Partien etwas verwachsen ist. Der Nerv, besonders in der Injectionsgegend, scheint leicht weissgrau und unbedeutend verdickt zu sein. Alle Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle zeigen, besonders im Hauptbündel eine ungleichmässig verteilte Verdickung des Endoneuriums nebst Zerfall, Untergang und starke Verschmälerung einer Anzahl von Nervenfasern. Ein wenig Vermehrung von, meistens ovalen, Kernen sowohl im Endoneurium als besonders im Epineurium. Bakterien nicht zu finden.

Schnitte 2 und 4—5 cm oberhalb der Injectionsstelle, sowie nahe unterhalb den Spinalganglien zeigen ungefähr ähnliche, aber meistenteils nur fleckenförmig vorkommende Veränderungen in den Nervenbündeln, welche aufwärts ein wenig abnehmen; keine deutliche Veränderung im Epineurium, auch keine Bakterien.

2 cm unterhalb der Injectionsstelle sind die Veränderungen in den Nervenbündeln ebenso ausgesprechen wie an dieser Stelle.

Beim Vergleich der entsprechenden beiderseitigen Spinalganglien scheinen auf der rechten Seite eher grössere Differenzen in Farbe und Grösse einzelner Ganglienzellen, sowie auch ein wenig chromatolytische Veränderungen derselben vorzukommen.

Im Rückenmark und linken Nervus ischiadicus keine deutliche Veränderungen. Auch keine Bakterien anzutreffen.

Der Kontrolle wegen wurde bei zwei Tieren in den Nervus ischiadicus von einer Filtrat einer 16-stündigen Bouillonkultur eingespritzt. Der Effekt aber sowie die Veränderungen in den Nerven der einige Tage später in scheinbar voller Gesundheit getöteten Tieren waren kaum grösser als diejenige, nach einfacher Bouilloneinspritzung.

Bei einigen (4) Tieren wurden auch direkt ins Rückenmark Einspritzungen gemacht, teils nach Eröffnung des Rückratskanals, teils durch die Haut zwischen 2 Lendenwirbeln. Die drei auf erstgenannte Weise in oberen Lendenmark oder untersten Dorsalmark inficierten Tiere starben alle binnen 24 Stunden, und waren vor dem Tode mehr oder weniger vollständig gelähmt an den Hinterbeinen. Das vierte Tier, welches mit Fieber während einigen Tagen reagirte, nebst später Diarrhoe, und bei dem sich auch allmählich, ausser starker Abmagerung, eine Lähmung der Hinterbeine einstellte, starb erst am 10:ten Tage; bei diesem konnten Bakterien weder kulturell, noch in

Schnitten nachgewiesen werden. Dagegen zeigte es sich bei den früh gestorbenen Fällen dass auch für den vorliegenden Proteus die intermeningealen Räume und der Centralkanal die eigentlichen Ausbreitungswege waren, indem man in und zwischen den Meningen, sowie im Centralkanal, nebst etwas kleinzelliger Infiltration und Alteration oder Zerstörung der Wand des Kanals, worin auch bisweilen ein wenig, zelliges Exsudat vorkam, Bacillen konstatierte; dieselben schienen auch bisweilen längs den Septen ein wenig ins Rückenmark einzudringen, stellenweise auch zwischen den angrenzenden Nervenfasern, dieselben oft mehr oder weniger alterierend.

Von gewissem Interesse war aber hierbei dass die Bakterien bis in die Wurzeln und Spinalganglien des Lendenteils verfolgt werden konnten, wo man auch entsprechende geringe Alterationen, hauptsächlich Kernvermehrung, vorfand. In den, in dieser Hinsicht speciell untersuchten Nervi ischiadici konnten Bacillen nicht mit Sicherheit aufgefunden werden, dagegen schienen, namentlich in den, den Spinalganglien am nächsten liegenden Teilen des Nervs unbedeutende fleckenförmige Alterationen vorzukommen.

In Übereinstimmung mit einer solchen Ausbreitung der Bakterien, stehen auch die Veränderungen, hauptsächlich Kerninfiltrationen, in dem 10 Tage alten Falle, obgleich keine Bakterien mehr nachgewiesen werden konnten. Hierbei seien speciell hervorgehoben einzelne kleine fleckenförmige Alterationen im Rückenmarke, meistens nahe der Peripherie, und ein kleiner Erweichungsherd am äusseren Rande des linken Vorderhorns im unteren Dorsalmark.

Nur folgender Fall wird hier in Kürze mitgeteilt.

Versuch XXIX. 19 stunden.

Kaninchen 40. Gewicht 2030 Gram. Temp. 38°,7. Den 20. XII. 1897 um 8 Uhr Abends wurde in das Rückenmark (oberen Lendenteil) nach Eröffnung des Rückgratskanals, von einer 24-stündigen Proteusbouillonkultur eingespritzt.

Den 21. XII. Gewicht 2000 Gram, Temp. 37°,0, die Hinterbeine beinahe vollständig gelähmt. Um 3 Uhr in Agonie, wurde getötet; Section unmittelbar danach: ein wenig Blut in der Wunde; die Meningen etwas injiciert; geringe hemorrhagische Infiltrationen in den Lungen.

Milz dunkel, scheint vergrössert zu sein. Typische Kolonien in Kulturen vom Rückenmark und Blut.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitte von der Injectionsstelle (unterster Dorsalteil) zeigen einen bedeutenden Zerfall und Zerstörung der Hinterstränge, teilweise auch der grauen Substanz,

sowie der Vorderstränge nebst etwas Blutungen und Kleinzellen. Bacillen reichlich vorhanden.

Schnitte von mittlerem Dorsalmark zeigen in und zwischen den Meningen, am meisten an der hinteren Peripherie etwas Kleinzellen und Bacillen, welche stellenweise längs den Septen eindringen; hier und da auch Blutungen; stellenweise sind auch einzelne angrenzende Nervenfasern ein wenig alteriert, und sieht man bisweilen zwischen denselben einzelne Bacillen. Im Centralkanal ein wenig zelliges Exsudat und rothe Blutkörperchen, sowie Abstossung und Alteration der Epithelcellen, und Bacillen.

Im oberen Dorsalteil und besonders im Cervicalteil sind die Veränderungen weniger ausgesprochen, auch weniger Bakterien vorhanden.

Schnitte vom Lendenteil geben ungefähr dasselbe Bild wie dieselben vom mittleren Dorsalteil.

Schnitte von den Lenden- und Sacralganglien zeigen, sowohl in der Kapsel der Ganglien als im Perineurium der anliegenden motorischen Wurzel, stellenweise etwas Kleinzellen, hier und da auch ein wenig zwischen die angrenzenden, bisweilen ein wenig alterierten Nervenfaser und Ganglienzellen, eindringend; dazwischen sind auch einzelne Bacillen anzutreffen (s. Fig. 24).

Schnitte wurden auch gemacht von verschiedenen Stellen der beiden Nervi ischiadici; nur in den Schnitten 1 bis 2 cm unterhalb den Spinalganglien schienen unbedeutende fleckenweise Alterationen vorzukommen; keine sicheren Bakterien nachzuweisen. Auch einer der Cervicalnerven wurde untersucht; das Resultat war negativ.

Schlussbetrachtungen.

Bei einem Ueberblick und Vergleich der vorliegenden Untersuchungen sowie auch der früheren Versuche mit Streptococcus, findet man gleich gewisse Ähnlichkeiten, sowohl was Verbreitung als Wirkung der Bakterien und ihrer Toxine betrifft, wenn auch anderseits oft Auffallende Differenzen zu konstatieren sind.

Gemeinsam für alle die, nach der oben gebrauchten Methode in den Nerv oder in das Rückenmark, injicierten Bakterien, ist ihre Ausbreitung hauptsächlich längs den Lymphwegen, speciel dem grossen Lymphraume an der inneren Seite des Perineuriums, sowie in den grossen serösen Räumen des centralen Nervensystems, und im Rückenmark auch längs dem Centralkanal.

Doch machten sich schon hierbei grosse Differenzen zwischen den verschiedenen Species geltend; so z. B. ist nach Einspritzung des von uns gebrauchten Colibacillus in den Nerv, die bakterielle Ausbreitung hauptsächlich nur auf die nächste Umgebung, und relativ diffus sowohl im Epineurium als in den Nervenbündeln, beschränkt; niemals waren die Bakterien bis zu den Spinalganglien, in der Regel nicht einmal zu den centralen, nahe den Spinalganglien gelegenen Teilen des Nervs zu verfolgen. Wenn ausnahmsweise ein Transport des Colibacillus auf längere Distanzen stattfand, so geschah es durch die Blutwege. — Nach Einspritzung direct ins Rückenmark war wohl die Ausbreitung der Bacillen etwas grösser, längs den schon für Streptococcus gefundenen Wegen, d. h. den intermeningealen Räumen und dem Centralkanal, aber auch hier schienen die Stäbchen vorzugsweise in der nächsten Umgebung so zu sagen haften geblieben zu sein.

Eine grössere Tendenz zur Propagation zeigte schon der Staphylococcus aureus, obgleich es auch nicht gelungen ist, diesen, nach Einspritzung in den

Nerv, bis in die Spinalganglien zu verfolgen; sondern schien die Verbreitung desselben sich hauptsächlich nur auf den Nerv zu beschränken, zuerst vorzugsweise in und längs den Lymphwegen, namentlich dem grossen Lymphraume an der inneren Seite des Perineuriums, und dann von da aus, in den Regionen oberhalb der Infectionsgegend, allmählich immer mehr, gleichsam infiltrativ zwischen die Nervenfaser (oft längs den endoneuralen Septen oder Fortsetzungen des Perineuriums) eindringend, bis schliesslich der ganze betreffende Nervenquerschnitt mehr oder weniger durchwachsen ist, wenn nämlich der Tod nicht früher, d. h. in den ersten Tagen oder in der ersten Woche nach der Einspritzung eintrat. (Vergleich die Fig. 1 und 2.)

Auffallend ist nach Injection ins Rückenmark die ausserordentlich schnelle Ausbreitung der Staphylokokken längs dem Centralkanal, sowie ihr Eindringen zwischen die Epithelzellen des Kanals und in die nächstumgebende centrale graue Substanz, entfernt von der Injectionsstelle, schon $5\,^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung (siehe Fig. 5).

Die übrigen für diese Untersuchungen gebrauchten Bakterien, Pneumococcus, Typhusbacillus und Proteus verbreiteten sich teilweise wie Streptococcus, d. h. im allgemeinen viel ausgiebiger längs den Lymphwegen, doch mit gewissen Variationen, so z. B. war es schwerer diese Bakterien so gleichsam in Continuität zu verfolgen wie den Streptococcus; am besten (und oft eben so gut wie der Streptococcus) liess sich noch der Pneumococcus verfolgen, oft durch Nerv, Spinalganglien und Wurzeln bis in und zwischen den Meningen. Hierbei schien er doch in dem Nerv, im allgemeinen nicht so diffus und nicht in so dichten Schaaren wie Streptococcus und besonders wie Staphylococcus von dem Lymphraume innerhalb des Perineuriums, zwischen die Nervenfaser der resp. Nervenbündel einzudringen, sondern oft mehr streifenweise längs den Septen, und nicht so selten scheinbar ohne Zusammenhang mit den Kokken an der Peripherie des Bündelquerschnittes (siehe z. B. Fig. 9); dagegen konnte man ihn öfter in Blutgefässen antreffen, und schien er hier relativ oft, besonders im Rückenmark, namentlich in der grauen Substanz, kleine Blutungen nebst Gewebszerfall und unbedeutenden Leucocytensammlungen hervorzurufen (s. Fig. 11 und 12).

Wie Streptococcus, konnte auch Pneumococcus, nach Einspritzung in den Nerv, oft in der Kapsel der entsprechenden Spinalganglien, bisweilen auch zwischen den nächstanliegenden Ganglienzellen angetroffen werden, aber meistens nur in einzelnen Exemplaren (siehe Fig. 8, 10).

Auch für Pneumococcus schien die Hauptstrasse vom Nerv zum Rückenmark, d. h. zu dessen Meningen, in den Hinterwurzeln zu liegen. Diese schon

und besonders für Streptococcus und seine Toxine gemachte Observation [1]) hat eine gewisse Bestätigung durch die Experimente von Guillain [2]) gefunden, der nach Injection von verschiedenen aufgeschwemmten Stoffen (Indigocarmin etc.) in den Nervus ischiadicus an Hunden und Kaninchen, konstatiert hat, dass dieselben speciell durch die Hinterwurzeln zum Rückenmark transportiert werden.

Nach Injection ins Rückenmark ist auch für Pneumococcus ihre schnelle Verbreitung, nicht nur zwischen den Meningen sondern auch längs dem Centralkanal hervorzuheben, wo man ihn z. B. einen Tag nach der Einspritzung, entfernt von der Injectionsstelle, in dem von ihm reichlich hervorgerufenen zelligen Exsudate findet (siehe Fig. 14).

Die Propagation des zu diesen Versuchen gebrauchten Typhusbacillus, der gleich von Anfang an eine gewisse Virulenz für Kaninchen hatte, war sehr wechselnd, auch seitdem seine Virulenz durch viele Tierpassagen gesteigert worden war. Bisweilen konnte nach Injection in den Nerv eine Ausbreitung längs den Lymphwegen bis zu den Meningen, ziemlich in Continuität verfolgt werden, wenn auch ihre Localisation in den Lymphwegen und ihr weiteres Eindringen von diesen zwischen den resp. Nervenfasern (bisweilen auch zwischen den Ganglienzellen der Spinalganglien) nicht so regelmässig wie für Streptococcus, waren (s. z. B. Fig. 17).

Bisweilen konnte eine solche Continuität in der Ausbreitung nicht nachgewiesen werden, aber die Localisation an den resp. Stellen, wo er zu finden war, war doch in der Hauptsache ungefähr dieselbe, wie in den Fällen mit nachweisbarer Continuität, so dass es wohl auch hier anzunehmen ist dass die Lymphwege die Hauptstrassen für die Bakterien gewesen sind; so z. B. konnte man bisweilen in den einwenig älteren (1—2 Wochen alten) Fällen, sogar reichlich Typhusbacillen, sowohl in den spinalen als in den cerebralen Meningen antreffen, obwohl in dem Nerv Bakterien nicht mehr mit Sicherheit zu konstatieren waren (siehe z. B. Versuch XXI und Fig. 21, 22).

Fälle kamen auch vor, wo die Typhusbacillen auf die Injectionsgegend und deren nächste Umgebung beschränkt blieben.

Jedoch schienen auch die Blutwege, wo die Bacillen nicht selten angetroffen sind, in gewissem Maasse zur Verbreitung des vorliegenden Typhusbacillus zu dienen, ungefähr wie bei Pneumococcus, wie z. B. die zahlreichen Blutungen und Erweichungsherde im Rückenmark andeuten (siehe Fig. 19, 20);

[1]) Homén und Laitinen: l. c.

[2]) Guillain: Comptes rendus de la section de Neurologie du XIII:e Congrès intern. de Méd.; Paris 1900; p. 253.

die Bacillen im Centralkanale im Versuch XIX, waren offenbar durch Vermittlung der Blutwege dorthin transportiert worden (s. Fig. 19).

Für den Proteus fand auch oft eine schnelle Verbreitung von dem Nerv bis ins Rückenmark statt, aber er schien hierbei mehr, gleichsam diffus und ohne bestimmte Regeln in die angrenzenden Partien, d. h. in die Nervenbündel, und von den Meningen und Septen teilweise zwischen die nächstliegenden Nervenfaser einzudringen.

Wie schon früher hervorgehoben, geben die Ausbreitung und Localisation der Bakterien eine ausreichende Erklärung der, bei der später folgenden mikroskopischen Untersuchung, gefundenen Veränderungen, welche ihrerseits oft schon durch das für die verschiedenen Bakterienarten etwas charakteristische makroskopische Aussehen der resp. Nerven sich kundgeben. — Es sind besonders zwei Kennzeichen, welche hierbei beleuchtend sind; erstens das Aussehen des inficierten Nervs im allgemeinen, zweitens ein eventueller Unterschied oder Kontrast zwischen der Injectionsstelle sowie der nächstüberliegenden Partie einerseits und dem centralen, nahe den Spinalganglien gelegenen Teil des Nervs andererseits. Ein solcher Kontrast macht sich besonders nach Einspritzung von der von uns gebrauchten Colibacillus geltend, oft auch ziemlich bedeutend nach Staphylococcusinjection, indem nämlich die Injectionsgegend — von alten, viele Wochen oder Monate lebenden Fällen abgesehen — meistens stark, bisweilen bis auf das 3—4 fache, geschwollen ist, sowie grau oder graurötlich oder, namentlich in den etwa 1—2 Wochen alten Fällen (speciell bei Staphylococcus) graugelblich, während der centrale Teil, ausser etwas Injection in den jüngeren Fällen, speciell beim Colibacillus oft kaum oder nur wenig verändert ist. — Dagegen macht sich dieser Unterschied zwischen den verschiedenen Teilen des Nervs (incl. den von der Injectionsstelle peripher gelegenen Teil), wie früher für Streptococcus, so auch für die übrigen hier gebrauchten Bakterien gewöhnlich, ausser den ersten Tagen nach der Injection, weniger oder sogar kaum bemerkbar.

Das Aussehen des Nervs im übrigen, d. h. die Infectionsstelle abgerechnet, ist aber sehr wechselnd bei diesen verschiedenen Bakterien; so z. B. ist die Anschwellung nach Pneumococcusinfection gewöhnlich nicht so gross wie nach Streptococcusinjection, die Farbe des Nervs aber in den jüngeren Fällen ungefähr dieselbe graue oder graurötliche; während nach Proteusinjection die

Anschwellung oft eher noch grösser ist und der Nerv oft ein etwas oedematöses Aussehen hat. Nach Typhusbouilloninjektion, auch nachdem die Virulenz des Bacillus durch viele Tierpassagen verstärkt worden war, ist die Anschwelluug des, meistens nur leicht grau oder weissgrau gefärbten Nervs, im allgemeinen nur unbedeutend. Nach Staphylococcusinfection ist, wie genannt, oft ein leicht gelblicher Farbenton in dem angeschwollenen Nerv hervortretend.

Injection der spinalen Meningen, besonders im Lendenteil, wurde nicht selten, wie nach Streptococcuseinspritzung, auch nach Infection mit Pneumococcus, Typhusbacillus und Proteus beobachtet; speciell bei Typhusbouillon-einspritzungen waren auch die cerebralen Meningen injiciert und dann oft auch oedematös. Im übrigen waren im Rückenmark, nach Injection in den Nerv, makroskopisch keine Erweichungshöhlen wie in einem Falle nach Streptococcusinfection oder andere auffallende Veränderungen, von oft vorkommende Blutfülle abgesehen, zu bemerken, ausser in einem Falle, nach Typhusbouillon-injection, wo eine Secundärinfection hinzutrat, und der Lendenteil graurötlich erweicht war.

Die hauptsächlichen *mikroskopischen Veränderungen* in den jungen Fällen stehen in enger Verbindung mit der Localisation der Bakterien; und die bei den späteren Fällen gefundenen Veränderungen, wo keine Bakterien in den resp. Stellen mehr anzutreffen sind, bilden, wie es aus unseren serienweise angestellten Untersuchungen deutlich hervorgeht, eine natürliche Entwickelung dieser erstgenannten, von den Bakterien und ihren Giftstoffen mehr oder weniger direct hervorgerufenen Alterationen. Diese Entwickelung geht gewöhnlich in hauptsächlich reparatorischer oder proliferativer Richtung, wodurch schliesslich oft eine Sklerose z. B. des betreffenden Nervs resultieren kann (s. z. B. Fig. 4); bisweilen doch auch so, dass ausserdem der ursprüngliche destructive Process immer mehr fortschreitet, nachdem die Bakterien, ex Analogia zu schliessen, schon längst verschwunden sein müssten, sei es infolge des deletären Einflusses, den die zerfallenen Gewebsreste auf die umgebenden Partien ausüben, oder der Anwesenheit von zurückgebliebenen bakteriellen Giftstoffen, oder infolge beider dieser Momente und der dadurch bedingten Cirkulations- und Nutritionsstörungen.

So pregnant kam doch dieser fortschreitende, destructive Process bei den für diese Arbeit gebrauchten Bakterien nicht zum Vorschein wie nach Strepto-

coccusinjection in den Nerv im Versuch XI, [1]) wo eine relativ grosse Erweichungs- oder Abscesshöhle im Rückenmark sich bildete, d. h. beinahe zwei Monate nach der Injection konstatiert wurde.

Beinahe gleich von Anfang an, d. h. schon binnen der ersten 24 Stunden nach der Inoculation in den Nerv, sind meistens sowohl degenerative als exsudative Veränderungen zu konstatieren, obgleich in wechselndem Grade und Proportion zu einander, je nach den verschiedenen Fällen und besonders nach den angewandten Bakterienarten. — Die Degeneration beginnt gewöhnlich mit einer Veränderung, die ich diffuse Alteration der Nervenfasern (Seite 10 beschrieben) genannt habe, und übergeht oft zu einem Zerfall und vollständigen Untergang derselben. Diese Alteration kann doch auch bisweilen zurückgehen, wie es aus einem Vergleich der verschieden alten Fällen hervorzugehen scheint. Die leucocytäre Infiltration wieder ist am intensivsten, und auch am meisten auf die Injectionsgegend und deren Umgebung begrenzt, nach Staphylococcusinjection sowie, besonders was die Begrenzung betrifft, nach Inoculation mit dem von uns gebrauchten Colibacillus, und eher noch intensiver als bei Streptococcusinfektion; bei Pneumococcusinfection ist diese Infiltration, wenn auch in der Längsrichtung sehr ausgebreitet, doch weniger ausgesprochen und in den resp. Stellen, mit Ausnahme der Injectionsgegend, vielmehr begrenzt als bei Streptococcusinoculationen. Wie schon das makroskopische Aussehen vermuten lässt, ist die Exsudation bei Proteusinfection mehr seröser Natur und auch beinahe gleich von Anfang an relativ diffus über den ganzen Nervenquerschnitt, auch in den centralen Teilen des Nervs, verbreitet, was sich bei der mikroskopischen Untersuchung durch eine relativ starke Anschwellung des Endoneuriums kundgiebt.

Die Veränderungen wieder nach Typhusbacillinfection sind, wie früher hervorgehoben, und in Conformität mit dem verschiedenen Verhalten der Bakterien in den einzelnen Fällen, sehr wechselnd sowohl was Intensität als Ausbreitung betrifft, und sei hier nur auf das früher in dieser Hinsicht gesagte hingewiesen (S. 58 ff.).

Wie schon aus dem Bakterienbefund zu erwarten war, gehen die hauptsächlichen Veränderungen nach Injection in den Nerv von Staphylococcus und besonders von Colibacillus, im allgemeinen kaum länger als über den infectierten Nerv oder nur über einen Teil desselben (S. z. B. Fig. 16); während Veränderungen bei den übrigen hier gebrauchten Bakterien, besonders wenn die Virulenz durch viele Tierpassagen verstärkt worden ist, ebenso wie bei

[1]) Homén l. c.

Streptococcus, obgleich in viel geringerem Grade, auch in den Spinalganglien und in dem Rückenmark, namentlich dessen Meningen, oft, und meistens, speciell für den Pneumococcus in mehr oder weniger Continuität mit den Veränderungen vom Nerv aus, und in hauptsächlichem Anschluss zu den grossen Lymphbahnen zu konstatieren sind; in den Spinalganglien, findet man sie also vorzugsweise in der Kapsel und den nächstanliegenden nervösen Elementen. In den Wurzeln sind Veränderungen, und dann meistens ganz geringe, nicht so oft deutlich zu konstatieren, und eher mehr in den Hinter- als in den Vorderwurzeln, obgleich dieser Unterschied nicht hier so deutlich zur Geltung kommt, wie bei Streptococcusinfection. Von den spinalen Meningen, sieht man oft die kleinzellige Infiltration sich mehr oder weniger, längs den Septen, ins Rückenmark hinein fortsezten; hie und da findet man Alteration der angrenzenden Nervenfasern. Aber während bei der Streptococcusinfection bisweilen eine Invasion der Bakterien speciell längs den Hinterwurzeln ins Hinterhorn und in die Hinterstränge, mit dazu sich anschliessenden Veränderungen, vorzukommen schien, ist hier, wenigstens kein deutlicher solcher Ursprung der zuweilen, besonders in der grauen Substanz angetroffenen Veränderungen oder kleinen Erweichungs- oder Infiltrationsherde nachweisbar, sondern stehen diese meistens, namentlich bei Pneumococcus- und Typhusinfectionen in Verbindung mit kleinen Blutungen, und scheinen die dabei, bisweilen reichlich, gefundennen Bakterien auf den Blutwegen dort transportiert worden zu sein.

Bisweilen ist auch in den cerebralen Meningen, besonders nach Typhusbacillinfection, kleinzellige Infiltration nebst Blutfülle konstatiert worden.

Je nachdem die Leucocyten im Anfange des Processes sich ansammeln, vermindert sich im allgemeinen die Anzahl der Bakterien grade an diesen Stellen, wo man sie dann sowohl innerhalb als ausserhalb der Zellen, teilweise im degenerierten Zustande, teilweise noch scheinbar wohl erhalten sehen kann; entweder haben hierbei die Leucocyten, wahrscheinlich hauptsächlich durch ihre Secretions- und Zerfallsproducte, die Bakterien zerstört, oder waren die Bakterien schon im Untergang begriffen und hatten gerade durch ihre in diesem Stadium gesteigerte positiv chemotactische Wirkung *(Buchner)* besonders anlockend auf die Leukocyten gewirkt, oder hatten beide diese Momente sich hierbei zugleicher Zeit geltend gemacht. — Die Bakterien, speciell die Staphylokokken und teilweise auch die Pneumokokken sammeln sich dabei oft, besonders bei den ungefähr während der ersten Woche spontan gestorbenen, oft aber auch bei den um diese Zeit getöteten Tieren, namentlich wenn dieselben schon durch die Infection selbst stark angegriffen wa-

ren, wie auch bei Streptococcusinfection der Fall war, am inneren Rande der am meisten infiltrierten Zone des resp. Nervenbündelquerschnittes an, bis schliesslich, besonders bei Staphylococcusinfection der ganze Nervenquerschnitt von der Infiltration mehr oder weniger durchgewachsen ist. In den leichteren Fällen, wo die Virulenz der Bakterien weniger stark war und die Infection gut überwunden wurde, kommt auch bei den genannten Bakterien meistens keine wohl abgegrenzte Zone, sondern eine mehr diffuse und viel weniger intensive Infiltration zu Stande.

Ungefähr um die Zeit als die Bakterien von dem Nerv verschwinden, vermindern sich gewöhnlich die exsudativen Processe oder hören ziemlich vollständig auf, meistens auch die destructiven Processe; die Kleinzellen zerfallen oder werden resorbiert und wegtransportiert, die Zerfallsprodukte der im Untergang begriffenen Nervenfasern, ebenso der Kleinzellen und der eventuellen roten Blutkörperchen werden resorbiert; die nur leicht alterierten Nervenfasern können sich wohl auch teilweise herstellen; die oft vorhandene Anschwellung des Endoneuriums und auch des Perineuriums, wird allmählich durch eine mehr oder weniger starke Vermehrung der fixen Zellen derselben sowie der Nervenscheiden, und durch eine davon bedingte Vermehrung und Verdickung der bindegewebigen Teilen des Nervenquerschnittes, mit darauffolgender Compression und Verschmälerung der noch erhaltenen Nervenfasern, substituiert; woraus schliesslich ein, bisweilen stark ausgesprochener sklerotischer Zustand resultieren kann, wenn nämlich die Tiere nicht früher sterben; hierbei machen sich natürlich auch secundär-degenerative Veränderungen geltend. Besonders im Rückenmark können, wie schon genannt, jedoch auch die destruktiven Processe bisweilen noch lange nach dem Verschwinden der Bakterien weiter fortschreiten.

Um welche Zeit die Bakterien nach Injection in den Nerv, wenn nämlich die Tiere nicht früher sterben, verschwinden, oder richtiger wie lange Zeit die Bakterien nach der Injection nachgewiesen werden können, ist natürlich schwer exakt zu bestimmen, sondern kann nur approximativ angegeben werden, teilweise auch deswegen, dass oft relativ wenig Tiere genug lange am Leben geblieben sind. Hierbei machen sich natürlich gewisse Differenzen zwischen den verschiedenen Species geltend, sowie zwischen den verschiedenen, mit derselben Bakterieart inficierten Tieren.

Für den Streptococcus ist schon in einer früheren Arbeit [1]) gezeigt, dass derselbe bis 8—10 Tage nach der Inoculation, sowohl kulturell als auch in

[1]) Homén und Laitinen, l. c.

Schnitten, in dem Nerv nachgewiesen werden kann, und bisweilen in Schnitten noch einige Tage später als durch das Kulturverfahren, aber dann in degeneriertem Zustande; einmal gelang es sogar in einem 17 Tage alten Falle degenerierte Kokken in Schnitten von der Injectionsgegend und nahe oberhalb derselben, besonders durch das Gram-Weigert'sche Verfahren nachzuweisen.

Der Staphylococcus ist noch 9 à 10 Tage nach der Infection sowohl in Schnitten als kulturell, der Coli- und Typhusbacillus, sowie Proteus bisweilen bis 2 à 3 Wochen, namentlich kulturell, von der Injectionsgegend nachgewiesen worden. Alle die mit stark virulentem Pneumococcus in den Nerv inficierten Tiere starben binnen 6 Tage, und waren bei ihnen sowohl kulturell als in Schnitten, Bakterien nachzuweisen, bei den 5—6 Tage alten Fällen jedoch schon meistens in degeneriertem Zustande.

Als die Bakterien, nach Injection in den Nerv, längs den Lymphwegen bis ins Rückenmark eindringen, was namentlich, wie bei Streptococcusinfection, auch bei Pneumococcus-, sowie bei Typhusbacill- und Proteus-Infectionen, oft vorkommt, so scheint diese Passage im allgemeinen schnell stattzufinden, oft schon binnen der ersten 24 Stunden; aber die meisten Bakterien verbleiben im Rückenmark im allgemeinen eine nur relativ kurze Zeit, sei es dass sie nur in und zwischen den Meningen liegen oder längs den Septen und Wurzeln oder auf dem Blutwege auch in die Rückenmarkssubstanz eingedrungen sind. So wurde schon vom Streptococcus gezeigt, dass derselbe nur während der ersten Woche nach der Injection in den Nerv, im Rückenmark nachzuweisen ist; dasselbe ist auch der Fall mit dem Pneumococcus (soweit derselbe in dieser Hinsicht geprüft werden konnte) und mit dem Proteus; der Typhusbacillus aber war bisweilen noch nach 2—3 Wochen im Rückenmark nachzuweisen, in seltenen Fällen sogar ohne dass derselbe noch in dem Nerv zu finden war.

Nach Injection der Bakterien direkt ins Rückenmark, sind die Tiere meistens so schnell, binnen den ersten Tagen gestorben, das specielle Verschiedenheiten in dem Verhalten und in der Wirkung der verschiedenen Bakterien nicht allzu viel zur Geltung gekommen sind. Die Schnelligkeit und der Grad der Ausbreitung der Bakterien längs den intermeningealen Räumen und dem Centralkanal — wo besonders nach Pneumococcusinfection relativ viel zellreiches Exsudat vorkommt — ist, wie schon bemerkt, etwas verschieden, so z. B. am geringsten bei den von uns benutzten Colibacillus; dagegen, wie früher beim Streptococcus, mag es im Betreff des hier in Anwendung gekommenen Proteus erwähnt werden, dass man denselben, nach Infection des oberen Lendenteils oder untersten Dorsalteils, auch in den Lendenganglien

konstatieren konnte (siehe Fig. 24), aber nicht mehr in den zugehörigen Nerven, wo man jedoch, namentlich in dem den Spinalganglien nahe liegenden Anteil derselben, ganz unbedeutende fleckenweise verteilte Veränderungen vorfand, und wo man nach ähnlicher Inoculation mit Streptococcus, bisweilen Kettenkokken fand.

Das Verhältniss, dass man z. B. nach Injection von Colibacillus in den Nerv, oberhalb oder centralwärts von der stark infiltrierten Partie des Nervs, wozu die Ausbreitung der Bakterien im allgemeinen streng begrenzt zu sein scheint, auf der Strecke bis zu den Spinalganglien, kleine Veränderungen, aufwärts etwas abnehmend, d. h. Alteration von Nervenfasern, Anschwellung des Endoneuriums sowie einige Kerne, welche auf resp. Querschnitte fleckenförmig verteilt sind (s. Fig. 16) findet, zeigt dass bei den hier gebrauchten Bakterien, ausser den, so zu sagen, in loco von den Bakterien und ihrer Giftstoffe hervorgerufenen Veränderungen, auch solche vorkommen, die durch diese Giftstoffe bedingt sind, welche derselben Herstammung, aber längere Wege durch und in dem Nerv transportiert worden sind; diese Veränderungen sind ja ganz derselben Natur und ähnlich localisiert wie die nach Injection der resp. Filtrate in den Nerv.

Was wieder die dann und wann gefundenen, allerdings geringgradigen Veränderungen der Vorderhornzellen des Lendenmarks derselben Seite wo die Infection des Nervs stattfand, betrifft, kann wohl die Möglichkeit eines solchen Gifttransportes längs den Vorderwurzeln zu diesen Zellen nicht ausgeschlossen werden; hierbei ist aber auch die Möglichkeit einer Alteration dieser Zellen infolge einer, durch die Zerstörung der Nervenfasern des peripheren Nervs bedingten Störung des trophischen Zusammenhanges der verschiedenen Teile der betreffenden Neurone, in Betracht zu ziehen.

Die in einigen älteren (2—3 Monate alten) Fällen (Versuch VI, XVII, XVIII und XXIII) nach Injection von Staphylococcus, Coli- und Typhusbacillus in den Nervus ischiadicus, mit relativ hochgradige Alteration des Nervs, beobachtete, freilich geringgradige, Verschmälerung des gleichseitigen Hinterstranges, namentlich des Lendenteiles, sowie besonders in einem Falle (Versuch VI) auch des Hinterhorns nebst Verminderung der in die graue Substanz einstrahlenden Collateralen, ist wohl am nächsten mit den nach Amputationen, oder Resection einzelner Nerven entstehenden ähnlichen Veränderungen in gleicher Linie zu stellen.

Die Veränderungen in den entsprechenden Spinalganglien sind nicht konstant, und wenn sie vorkommen überhaupt relativ gering, sowie im allgemeinen geringer als bei Streptococcusinfection; man findet auch hier meistens nur

wenig Bakterien und gewöhnlich nur während der ersten Woche nach der Infection. Hierbei macht sich bisweilen ein auffallender Kontrast geltend zwischen dem Nerv, nach Injection in denselben, und den Spinalganglien, sowie andererseits zwischen dem Rückenmark, nach Infection desselben, und den Spinalganglien. Die Veränderungen bestehen hauptsächlich in einer meistens geringen, oft nur stellenweise vorkommenden Kerninfiltration der Kapsel, wo man bisweilen kleine Blutungen findet; einige Kerne dringen auch zwischen die nächstliegenden, oft dann alterierten Ganglienzellen ein; in Verbindung hiermit sind in den jüngeren Fällen gewöhnlich auch Bakterien, doch meistens, wie gesagt, nur in geringer Menge anzutreffen (siehe Fig. 8, 10, 18). Gleichzeitig findet man oft auch eine mässige kleinzellige Infiltration stellenweise im Perineurium der anliegenden motorischen Wurzel, eventuel auch Bakterien, gewöhnlich in geringer Anzahl, welche bisweilen ein wenig zwischen die angrenzenden Nervenfasern eindringen können. Ausserdem findet man oft, besonders in den ein bis einige Wochen alten Fällen, nach Injection in den Nerv, auf der inficierten Seite einzelne Ganglienzellen, welche im Vergleich mit denselben der anderen Seite allzu grosse Differenzen in Farbe und Grösse darbieten, um als normal angesehen werden zu können; die stärkere Farbe bei Nisslfärbung ist oft durch Mitfärbung der Zwischensubstanz, bisweilen auch des Kerns bedingt, während andererseits oft mehr diffuse oder circumscripte chromatolytische Veränderungen sich geltend machen. Die erstgenannten Veränderungen sind wohl von den Bakterien und ihren in loco producierten Giftstoffen hervorgerufen, während die letztgenannten Veränderungen mehr denselben der resp. Vorderhornzellen gleichzustellen wären (siehe oben).

Die Spinalganglien bilden also gewissermaassen eine Grenzstation oder einen Aufenthaltsort bei der Propagation sowohl der Bakterien als der Veränderungen, sei es dass der Ausgangspunkt in dem Nerv oder im Rückenmark liegt. Bemerkenswert ist nämlich, wie schon genannt, dass bisweilen, trotz viel Bakterien und Veränderungen in dem Nerv, oft nur wenig davon in den Spinalganglien anzutreffen ist; dann ist centralwärts entweder weiter nichts zu finden, oder es finden sich — wenn die Bakterien die Spinalganglien einmal passiert haben — in den Meningen gewöhnlich mehr Bakterien und Veränderungen, oder in etwas älteren Fällen nur mehr Veränderungen, als in den Spinalganglien.

Da aber, wie oben hervorgehoben, sowohl die Bakterien als Toxine im allgemeinen mehr durch die hinteren als vorderen Wurzeln von dem Nerv in das Rückenmark namentlich in und zwischen dessen Meningen einzudringen scheinen, muss wohl die Passage durch die vorderen Wurzeln und deren

meningealen Scheiden eher noch schwieriger sein, als durch die Spinalganglien, incl. Hinterwurzeln.

Vielleicht noch auffallender ist diese, so zu sagen Filtrationsfunktion der Spinalganglien nebst Wurzeln, nach Injection der Bakterien ins Rückenmark; nach Inoculation von Typhusbacillen oder Pneumokokken in den Lenden- oder untersten Dorsalteil, konnten bisweilen noch kleine Veränderungen in den Lendenganglien nachgewiesen werden, aber nicht mehr deutlich in den zugehörigen Nerven, auch waren Bakterien nicht mit Sicherheit zu konstatieren; nach Infection mit Proteus und Streptococcus konnten ein wenig sowohl Veränderungen als Bakterien in den Spinalganglien angetroffen werden, bisweilen auch in den nächstanliegenden Teil des Nervs unbedeutende Veränderungen, ausnahmsweise sogar einzelne Kettenkokken. Ganz interessant ist dieses Verhältniss auch in dem gleich zu erwähnenden Fall mit Secundärinfection (Versuch XXIV), wo ein so enormer Reichtum von Bakterien und Kernen im Rückenmark, namentlich dessen Meningen, vorkam, aber nur wenig in den Lenden- und Sacralganglien, und in den angehörigen Nerven keine von diesen kleinen Stäbchen; die relativ geringen Veränderungen in dem linken Nervus ischiadicus dieses Falles waren offenbar nur durch die ursprüngliche Infection mit den Typhusbacillen, welche sowohl kulturell als in Schnitten in dem Nerv an der Injectionsstelle nachweisbar waren, bedingt.

Auch in anderer Hinsicht instructiv ist der Fall (s. S. 69 ff.), wo zu der Typhusbacillinfection des Nervs eine Secundärinfection mit einem ganz kleinen Bacillus hinzutrat, und eine Lähmung der Hinterbeine bewirkte; die mikroskopische Untersuchung derselben ergab eine ausserordentlich starke Kerninfiltration nebst Bakterienreichtum in den Meningen sowie bedeutende Blutungen und auch kleine Erweichungen im Rückenmark, besonders im unteren Dorsal- und oberen Lendenteil. Da derselbe kleine Bacillus (s. S. 67) sowohl während dieser Untersuchungen als auch früher kleine Epidemien im Tierstalle hervorgerufen hatte, aber nur bei diesem einzigen Tiere paralytische Symptome bemerkt wurden, liegt es wohl nahe anzunehmen, dass die Typhusbacillinfection in diesem Falle auf irgend einer Weise der neuen Infection oder der Localisation derselben im Rückenmark, gleichsam einen geeigneten Boden bereitet hatte, obgleich die Typhusbacillen nicht mehr im Rückenmark, wohl aber in dem Nerv nachweisbar waren. — Der Befund im Rückenmark in diesem Falle erinnert sehr an denselben in dem Fall von *Schiff* [1]) aus der menschlichen Pathologie, in dem am 9:ten Krankheitstage des Ver-

[1]) Schiff: Myelitis hæmorrhagica acutissima transversalis bei Typhus abdominalis. (Exitus in 18 Stunden.) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd 67. S. 175. 1900.

laufes eines Typhus abdominalis — also ziemlich genau um denselben Zeitpunkt wie in unserem Falle die Secundärinfection hinzutrat — beinahe plötzlich eine vollständige, schlaffe Lähmung der unteren Extremitäten, beinahe vollkommene Lähmung der oberen Extremitäten, Anästhesie der Extremitäten, des Abdomens und Thorax, Blasen- und Mastdarm-Lähmung, schliesslich auch der Respirationsmuskeln sich einstellten. Tod in 18 Stunden. Bakterien konnten weder kulturell noch in Schnitten aus dem Rückenmark nachgewiesen werden.

Es mag hier noch die so ausgeprägte Kachexie hervorgehoben werden, die nicht selten, besonders nach Infection mit Colibacillus, sich entwickelte und allmählich Fortschritte machte, noch lange nachdem die Bakterien, ex analogia zu schliessen, als aus dem Organismus verschwunden angenommen werden mussten, bis die Tiere schliesslich in einem extrem marastischen Zustande, wo sie etwa 30—40 Procent und sogar mehr ihres ursprünglichen Gewichtes verloren hatten, zu Grunde gingen, ohne dass irgend eine andere Ursache während des ganzen, genau beobachteten Krankheitsverlaufes, oder durch die Section, oder durch die darauffolgenden bakteriologischen und mikroskopischen Untersuchungen, als die ursprüngliche Infection aufzufinden war (z. B. Versuch XVI). — Von gewissem Interesse sind auch die bisweilen vorkommenden Fälle, wo sich schon ein stark kachektischer Zustand entwickelt hatte, dieser aber schliesslich doch wieder überwunden wurde (siehe z. B. Versuch XVII und XVIII). Hierüber, sowie auch über die nach Filtratinjectionen bisweilen eintretende Abmagerung, siehe näheres im letzten Aufsatze in diesem Tome, von Dr. Streng.

Der Effekt nach Injection der Filtrate der resp. Bouillonkulturen in den Nerv war überhaupt schwach, jedenfalls viel geringer als nach Injection der von Prof. Laitinen [1]) bereiteten Streptokokkentoxine; die mikroskopischen Veränderungen waren aber derselben Natur wie nach Einspritzung der genannten Toxine, sowie ziemlich gleichartig, wenn auch an Intensität unbedeutend wech-

[1]) Laitinen: l. c.

selnd, bei allen den hier gebrauchten Bakterienfiltraten; ebenso zeigte die Reaktion, was Gewichts- und Temperatur- Verhältnisse bei den injicierten Tieren betrifft, nicht grosse Verschiedenheiten (näheres hierüber siehe doch D:r Streng's Aufsatz). Der Effekt nach Einspritzung der Filtrate von 24-stündigen Kulturen war kaum grösser als nach einfacher Bouilloneinspritzung [1]). Schon bei Anwendung der Filtrate der etwa eine Woche alten Kulturen machte sich ein Gewisser Unterschied geltend, und am stärksten schien der Effekt mit Filtraten der ein bis einige Monate alten Kulturen zu sein; doch war es infolge der Geringfügigkeit der Veränderungen und auch der Reaktion nach der Einspritzung, oft schwer einen bestimmten Unterschied zwischen dem Effekt der verschieden alten Kulturen zu machen.

Die Veränderungen waren eher mehr degenerativer als irritativer Natur, wenigstens waren (ausser an der Injectionsstelle) nur wenig Kerne vorhanden.

Diese Veränderungen waren, wie auch nach Inoculation mit Streptococcustoxin, relativ gleichmässig, meistens doch fleckenweise, über den Nerv verbreitet, sowohl in der Längsrichtung als auf den resp. Querschnitten (s. z. B. Fig. 15); und wenn auch die Intensität centralwärts etwas abnahm, kam doch niemals diese scharfe Abstufung der Veränderungen, wie es oft nach der Bakterieneinspritzung der Fall war, zum Vorschein. Im allgemeinen konnten die Veränderungen nicht bis in die Spinalganglien hinein verfolgt werden, und ganz ausnahmsweise konnten Veränderungen, gewöhnlich in Form von kleinen Blutungen, im Rückenmark nachgewiesen werden, wie es so oft nach Streptokokkentoxineeinspritzung der Fall war.

Die etwas älteren Bouillonkulturen, welche 3—12 Tage in resp. Eprouvetten in Thermostat gestanden hatten, nehmen im Betreff ihres Effekts, besonders was die von ihnen hervorgerufenen mikroskopischen Veränderungen anbelangt, gewissermaassen eine Mittelstellung zwischen den 24-stündigen Kulturen und den Filtraten ein. Die Veränderungen in der Injectionsgegend und

[2]) Nebenbei sei bemerkt dass der Effekt nach Einspritzung dieser 24-stündigen Kulturen und der in sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten eben so alten Agarkulturen derselben Bakterien, in jeder Hinsicht ziemlich derselbe war; auch mag genannt werden dass der Effekt einer zweimonatlicher Pneumokokkuskultur, wo keine lebenden Bakterien mehr vorkamen, kaum oder nur unbedeutend grösser war, als nach Einspritzung von Filtrat derselben Kultur.

deren nächster Umgebung sind wohl beinahe dieselben, wie bei den 24-stündigen Kulturen.

Das Vermögen der Bakterien sich in dem Nerv auszubreiten, scheint aber mit dem Alter der Kultur abzunehmen, und damit nimmt natürlich auch die Ausbreitung der intensiven Veränderungen ab.

Die Veränderungen, welche centralwärts von diesen stark ausgesprochenen Alterationen vorkommen, sind meistens nur unbedeutend, und auch im übrigen ähnlich denselben nach Filtratinjection, aber eher etwas mehr hervortretend.

Es ist hier nicht der Ort auf die mancherlei Berührungs- und Anknüpfungspunkte näher einzugehen, welche die vorliegenden Untersuchungen mit der menschlichen Pathologie haben, in der doch die so oft im Nervensystem vorkommenden, mit den hier angestellten Versuchen mehr oder weniger ähnlichen, infectiös-toxischen Processe nicht selten von kardinaler Bedeutung sind.

Es sei hier nur daran erinnert, wie man bei dem Menschen diese Processe nicht konsequent und Schritt für Schritt näher verfolgen und studieren kann, und wie sie darum erst durch serienweise und systematisch ausgeführte experimentelle Untersuchungen, in manchen Punkten eine Beleuchtung und nötige Erklärung finden werden.

Erklärung der Abbildungen.

Staphylococcus.

Fig. 1. Durchschnitt eines Hauptbündels des rechten Nervus ischiadicus 3—4 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Staphylokokkenbouillon stattgefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 31, Versuch I) das 28 Stunden nach der Infection gestorben ist. Methylenblau- und Eosin-Präparat. Vergrösserung 52.

Fig. 1 x. Veränderte Stelle aus Fig. 1, mit Staphylokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 2. Schnitt eines Hauptbündels des rechten Nervus ischiadicus 5—6 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Staphylokokkenbouillon stattgefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 32 Versuch III), das 4 Tage später starb. Vergrösserung 52.

Fig. 2 x und Fig. 2 y. Veränderte Stellen aus Fig. 2, mit Staphylokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 3. Schnitt eines Hauptbündels des rechten Nervus ischiadicus 4—5 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Staphylokokkenbouillon stattgefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 33, Versuch V), das 33 Tage später starb. Vergrösserung 52.

Fig. 3 x. Veränderte Stelle aus Fig. 3. Vergrösserung 530.

Fig. 4. Querschnitt (ein Quadrant) eines Hauptbündels des rechten Nervus ischiadicus 4—5 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Staphylokokkenbouillon stattgefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 25 Versuch VI) das 69 Tage später starb. v. Gieson-Präparat. Vergrösserung 187.

Fig. 5. Schnitt vom (mittleren) unteren Dorsalteil eines Kaninchens (Nr. 43, Versuch VII), das $5\,^1/_2$ Stunden nach Injection von Staphylokokkenbouillon in den oberen Lendenteil, starb. Methylenblau- und Eosin-Präparat. Vergrösserung 10.

Fig. 5 x. Stellen der Centralkanalwand aus Fig. 5, mit Staphylokokken. Vergrösserung 530.

Pneumococcus.

Fig. 6. Schnitt eines Hauptbündels des linken Nervus ischiadicus etwa 3 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Pneumokokkenbouillon stattgefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 11, Versuch IX), das 25 Stunden später, beinahe in agone, getötet wurde. Vergrösserung 52.

Fig. 6 x. Veränderte Stelle aus Fig. 6, mit Pneumokokken. Verprösserung 530.

Fig. 7. Schnitt 5—6 cm oberhalb der Injectionsstelle, von demselben Kaninchen wie Fig. 6. Vergrösserung 52.

Fig. 7 x. Stelle aus Fig. 7, mit Pneumokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 8: Stelle eines Schnittes eines linken Lendenganglions, von demselben Kaninchen wie in Fig 6 und 7, mit Pneumokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 9. Schnitt eines Hauptbündels des linken Nervus ischiadicus etwa 5 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Pneumokokkenbouillon stattgefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 5, Versuch X), das nach 2 Tagen gestorben ist. Vergrösserung 52.

Fig. 9 x, y, z. Veränderte Stellen aus Fig. 9, mit Pneumokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 10. Schnitt vom Sacralteil des Rückenmarks, mit anliegenden linkseitigen, Spinalganglien nebst Wurzeln eines Kaninchens (Nr. 10, Versuch XI), das 4 Tage nach Pneumokokkenbouillon-Injection in den linken Nervus ischiadicus starb. Vergrösserung 52.

Fig. 10 x. Veränderte Stelle aus Fig. 10, mit Pneumokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 11. Schnitt vom unteren Dorsalteil desselben Kaninchens wie Fig. 10. Methylenblau-Präparat. Vergrösserung 16.

Fig. 11 x. Veränderte Stelle aus Fig. 11, mit Pneumokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 12. Schnitt vom Cervicalteil desselben Kaninchens wie in Fig. 10 und 11. Vergrösserung 16.

Fig. 12 x und y. Veränderte Stellen aus Fig. 12, mit Pneumokokken. Vergrösserung 530.

Fig. 13. Schnitt eines Hauptbündels des linken Nervus ischiadicus 5—6 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Pneumokokkenbouillon stattgefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 23, Versuch XII), das 82 Tage später getötet wurde. v. Gieson-Präparat. Vergrösserung 52.

Fig. 14. Schnitt vom Cervicalteil eines Kaninchens (Nr. 2, Versuch XIII), das 1 Tag nach der Einspritzung von Pneumokokkenbouillon in das Rückenmark, in agone, getötet wurde.

Fig. 14 x. Eine Hälfte des Centralkanals, mit Exsudat und Pneumokokken, aus Fig. 14. Vergrösserung 530.

Fig. 15. Schnitt eines Hauptbündels des linken Nervus ischiadicus, 5—6 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Pneumokokk-Filtrat stattgefunden hatte, von einem Kaninchen, das 2 Tage später getötet wurde (siehe Seite 44). v. Gieson-Präparat. Vergrösserung 52.

Fig. 15 x. Veränderte Stelle aus Fig. 15. Vergrösserung 320.

Colibacillus.

Fig. 16. Schnitt eines Hauptbündels des linken Nervus ischiadicus, links: von der Gegend, wo eine Einspritzung von Colibouillonkultur stattgefunden hatte, rechts: etwa 5 cm oberhalb der Injectionsstelle, eines Kaninchens (Nr. 14, Versuch XV), das 13 Tage nach der Injection getötet wurde. v. Gieson-Präparat. Vergrösserung 52.

Typhusbacillus.

Fig. 17. Schnitt eines Hauptbündels des linken Nervus ischiadicus, 4—5 cm oberhalb der Stelle, wo eine Einspritzung mit Typhusbouillonkultur stattegefunden hatte, von einem Kaninchen (Nr. 28, Versuch XIX), das 25 Stunden nach der Injection, beinahe in agone, getötet wurde. Methylenblau- und Eosin-Präparat. Vergösserung 52.

Fig. 17 x und y. Stellen aus Fig. 17, mit Typhusbacillen. Vergrösserung 498.

Fig. 18. Schnitt vom Sacralteil des Rückenmarks, mit anliegenden linksseitigen Spinalganglien, nebst Wurzeln, desselben Kaninchens wie Fig. 17. Methylenblau-Präparat. Vergrösserung 41.

Fig. 18 x, y, z, v und w. Veränderte Stellen aus Fig. 18, mit Typhusbacillen. Vergrösserung 498,

Fig. 19. Schnitt vom oberen Dorsalteil desselben Kaninchens wie in Fig. 17 und 18. Vergrösserung 10.

Fig. 19 x. Centralkanal sowie nächste Umgebung desselben aus Fig. 19. Vergrösserung 498.

Fig. 20. Schnitt vom unteren Dorsalteil eines Kaninchens (Nr. 30, Versuch XX), das 3 Tage nach Typhusbouillon-Injection in den linken Nervus ischiadicus starb. Methylenblau- und Eosin-Präparat. Vergrösserung 10.

Fig. 20 x. Veränderte Stelle aus Fig. 20, mit Typhusbacillen. Vergrösserung 498.

Fig. 21. Schnitt vom Lendenteil, eines Kaninchens (Nr. 10, Versuch XXI), das 10 Tage nach Typhusbouillon-Injection in den linken Nervus ischiadicus, starb. Methylenblau-Präparat. Vergrösserung 10.

Fig. 21 x und y. Veränderte Stellen aus Fig. 21, mit Typhusbacillen. Vergrösserung 498.

Fig. 22. Sulcus interhemisphericus desselben Kaninchens wie Fig. 21. Vergrösserung 10.

Fig. 22 x. Veränderte Stelle aus Fig. 22, mit Typhusbacillen. Vergrösserung 498.

Fig. 23. Schnitt vom obersten Lendenteil eines Kaninchens (Nr. 29, Versuch XXIV), das 12 Tage nach einer Typhusbouillon-Injection in den linken Nervus ischiadicus, an einer Secundärinfection (mit Lähmung der Hinterbeine), starb. Methylenblau- und Eosin-Präparat. Vergrösserung 20.

Fig. 23 x und y. Veränderte Stellen aus Fig. 23. Vergrösserung 250 und 750.

Proteus.

Fig. 24. Schnitt durch einen rechtsseitigen Sacralganglion eines Kaninchens (Nr. 40, Versuch XXIX), das 19 Stunden nach einer Injection einer Proteusbouillonkultur in das Rückenmark, in agone, getötet wurde.

Fig. 24 x und y. Veränderte Stellen aus Fig. 24. Vergrösserung 498.

II.

Trauma als beförnderndes Moment bei den durch einige Bakterien (resp. ihre Toxine) hervorgerufenen Veränderungen im Gehirn

von

Dr. Ernst Ehrnrooth.

Assistent am pathologischen Institute zu Helsingfors.

Hierzu Tafel III—VI.

Auf die Bedeutung des Traumas, als beförderndes Moment bei der Entstehung infectiöser Processe in jedem beliebigen Teil des lebenden Organismus ist schon seit langem hingewiesen, aber ins Besondere ist diese seine Bedeutung in letzter Zeit zum Gegenstand umfassender Studien gemacht worden. Die Unfallversicherung und die im Anschluss daran entstandenen Fragen, haben in nicht geringem Grade dazu beigetragen, dass die Frage von der Bedeutung des Traumas als infectionsbeförderndes Moment die grosse praktische Tragweite erhalten hat, die sie gegenwärtig besitzt.

Da, wo durch äussere Gewalt entweder eine Läsion der Haut oder der Schleimhaut entsteht, wo also eine direkte Eingangspforte für die Bakterien vorhanden ist, dort ist der causale Zusammenhang zwischen dem Körperschaden und einer eventuell darauf folgenden infectiösen Erkrankung offenbar. Aus diesem Gesichtspunkte wird die Frage hier nicht behandelt werden, nur diejenigen Fälle wollen wir besprechen, in denen das Trauma dem Infectionsträger keinen directen Eintritt geboten hat.

Es giebt unbestreitbare klinische Beobachtungen von Fällen, in welchen der Zusammenhang zwischen traumatischen Einwirkungen und darauf folgenden

infectiösen Krankheiten ausser Zweifel gesetzt ist. Ich brauche in dieser Hinsicht nur auf die zahlreichen Fälle von acuten Osteomyeliten, die man in unmittelbarem Anschluss an einen Stoss oder einen Schlag auf den später angegriffenen Körperteil hat entstehen sehen und auf die, — jedoch relativ selten vorkommenden — suppurierenden subcutanen Fracturen hinzuweisen. Siehe z. B. die Zusammenstellung GEBELES [1]) von 299 Fällen acuter Osteomyelitis. In 28 % d. h. in 83 Fällen war die Krankheit in mehr oder weniger unmittelbarem Anschluss an ein Trauma entstanden. Die bekannten Versuche WYSSOKOVITSCHS und ORTHS sind auch in diesem Sinne sehr erleuchtend. Die experimentellen Untersuchungen SCHÜLLERS über die Bedeutung des Traumas für die Localisation von tuberculösen Gelenkaffectionen, die Reihe von Experimenten [2]) (BECKER, ROSENBACH, KRAUSE, LEXER, TOURNIER, RODET u. a.) betreffs des Verhaltens subcutaner suppurierender Fracturen, Osteomyeliten und Arthriten zu den Traumata, alle liefern sie, sowohl diese experimentellen Untersuchungen als auch die oben erwähnten klinischen Beobachtungen eine giltige Stütze für die alte Lehre, dass durch traumatische Einwirkungen ein „locus minoris resistentiae" gegen Krankheitserzeuger entsteht.

Sämtliche Handbücher geben auch unter den ursächlichen Momenten der genannten Krankheiten traumatische Einwirkungen an.

Was dieses Moment betrifft, scheinen die Ansichten darüber auch vollkommen befestigt zu sein, dass eine tuberkulöse Krankheit sich in einem äusserer Gewalt ausgesetzten Organ [3]) localisieren kann, ohne dass irgend welche Läsion der Haut durch die Gewalt (Stoss, Schlag) hat entstehen müssen, dass somit Traumata die Entstehung einer Tuberkulose in jedem beliebigen Organ fördern, so auch im Gehirn und in den Meningen, von welchen besonders die letzteren bei Kindern mehr vulnerabel sind als bei Erwachsenen.

Ich erwähnte, dass die Verfasser einstimmig unter den etiologischen Momenten der Osteomyeliten und der Tuberkulose des Gehirns die Traumata angeben, auch solche bei denen jedes directe Eindringen der die Krankheiten verursachenden Mikroorganismen ausgeschlossen werden kann. Dieses wird durchaus nicht immer von den übrigen infectiösen Hirn- und Hirnhautaffectio-

---

[1]) Aus STERNS Kritischer Zusammenstellung: Trauma als Krankheitsursache. *Lubarsch-Ostertag*, Ergebnisse 1896 p. 4.

[2]) Sie z. B. HOFBAUER: Wien. klin. Woch. 1899 p. 99 und Traité des maladies de l'enfance. Grancher. Comby. Marfan. Tome V p. 749 Paris 1898.

[3]) Siehe z. B: BUOL u. PAULUS: Meningitis tuberculosa nach Kopftrauma, Correspondenz-Blatt für Schweizer Aerzte N:o 23 p. 721, 1896 und ausserdem von HOFMANN, E.: Lehrbuch der gerichtlichen Medicin. p. 355, Wien 1898.

nen behauptet. Im Gegenteil herrscht hierin eine ziemlich grosse Unklarheit, indem vollkommen entgegengesetzte Ansichten betreffs der erwähnten Krankheiten von verschiedenen Autoren ausgesprochen werden; einige von ihnen wollen das Vorkommen von traumatischer Meningitis und Hirnabscess nicht in Abrede stellen, obgleich sie so weit möglich annehmen wollen, dass in diesem Fall doch kleinere Hautläsionen im Kopf vorgekommen seien, durch welche die Bakterien eingedrungen sind. So schreibt z. B. Strümpell [1]) „Dass es auch eine traumatische eitrige Meningitis ohne jede offene Wunde giebt, wurde früher zwar oft behauptet; doch lässt sich die Entstehung einer derartigen Meningitis nach unseren jetzigen Anschauungen über das Zustandekommen eitriger Entzündungen kaum erklären".

Nach König [2]) braucht nicht immer eine Läsion der Haut oder Schleimhaut vorhanden zu sein, damit eine Meningitis oder ein Hirnabscess in causalem Zusammenhange mit einem vorhergehenden Trauma stehen soll. Sie können jedoch vorkommen, sagt er, wie es in einem von v. Köpl [3]) beschriebenen Fall eintraf, wo eine Person, die einen Faustschlag auf den Kopf erhielt, an einem akuten Gehirnabscess erkrankte, der nach 9 Tagen den Tod herbeiführte.

Gérard-Marchant [4]) zählt unter den Ursachen zu Meningoencephaliten auch traumatische Osteomyeliten und Periostiten auf, welche, obgleich sehr selten, durch eine einfache Kontusion, ohne Läsion der Haut, hervorgerufen werden können. Auch die Hirnabscesse können zuweilen im Anschluss an nicht complicierte Cranialfracturen entstehen. Der erwähnte französische Verfasser scheint diese traumatischen intracerebralen Abscesse als irgend etwas höchst seltsames und unerklärliches anzusehen.

Ich will in diesem Zusammenhang auch die Ansichten einiger Chirurgen anführen, nämlich Tillmanns', Krönleins und von Bergmanns.

Tillmanns [5]) sagt, dass subcutane Fracturen im Cranium sich „fast niemals" mit Inflammation und Eiterung compliciren. Krönlein [6]) scheint sich betreffs der in Frage kommenden Krankheiten anders auszusprechen. Er glaubt, dass

---

[1]) Strümpell, Adolf. Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie. XII Auflage III Bd. p. 417 und 499. 1899.

[2]) König: Specielle Chirurgie I Theil p. 33, 1893.

[3]) v. Köpl: Sitz-Ber. des Ver. der Aerzte in Steiermark VIII 1871 cit nach Schmidts Jahrb. 1872 Bd. 153 p. 304.

[4]) Traité de Chirurgie. Dupley et Reclus. Tome III Paris p. 468. 1897.

[5]) Tillmanns: Lehrbuch der speciellen Chirurgie I Theil p. 43. 1897.

[6]) Krönlein: Die traumatische Meningitis. Handbuch der praktischen Chirurgie, v. Bergmann, Bruns, Mikulicz, Bd. I p. 288. 1900.

wenn auch Meningiten selten auf hämatogenem Wege, d. h. einer nicht directen Einwanderung entstehen, hierbei die Bedeutung des Traumas nicht unterschätzt werden darf. Indem es ein „locus minoris resistentiae" verursacht, bereitet es einen günstigen Nährboden für eventuell in den Organismus eingedrungene Mikroorganismen. Von BERGMANN [1]), erklärt kategorisch, dass ein traumatischer Suppurationsprocess niemals entsteht, wenn nicht eine offene Wunde vorhanden ist, oder der Infectionsstoff durch die Nasen- oder Ohrenhöhlen in die Cranialhöhle eindringen kann.

Als ursächlicher Moment für die Entstehung einer Meningitis erwähnt EICHORST [2]) in seinem Handbuch unter anderen Momenten auch blosse „Erschütterungen", während es bei ZIEHEN [3]) heisst „Ohne jede Verletzung der Weichtheile und der Schädelknochen kommt eine traumatische Leptomeningitis bei einem vorher gesunden Individuum niemals zu Stande", FLORAND [4]) sagt: „Les traumatismes céphaliques, les contusions simples du crâne . . . peuvent provoquer l'éclosion d'une méningite".

Es ist interessant die Ansichten, die man von der Bedeutung des Traumas als infectionsbefördernes Moment zu der Zeit hatte, da ZIEMSSEN seine grosse Arbeit herausgab, mit denen zu vergleichen, die jetzt in NOTHNAGELS noch weitläufigerem Sammelwerk ausgesprochen werden. Im Jahre 1878 schreibt HUGUENIN [5]), dass man neulich angefangen hat die Richtigkeit der Thatsache zu bezweifeln, dass sowohl die Meningitis als auch die Encephalitis und der Hirnabscess im Anschluss an eine commotio cerebri entstehen können, wo eine Läsion weder in den weichen Bedeckungen noch im Cranium vorhanden zu sein braucht.

19 Jahre später schrieb OPPENHEIM [6]): „In Bezug auf die Werthschätzung des Traumas verhält sich die Mehrzahl der Autoren ablehnend oder zweifelnd. Es kann auch nicht von der Hand gewiesen werden, dass es in einem Theile der hierherzählenden Fälle vielleicht nur ein locus minoris resistentiae (kleine Kontusionsherde, umschriebene Blutung) und den eigentlichen

---

[1]) v. BERGMANN: Die Chirurgische Behandlung von Hirnkrankheiten. Berlin p. 29, 1888.

[2]) EICHORST: Handbuch der Speciellen Path. u. Theraphie. Bd. 3 p. 326. 1897.

[3]) ZIEHEN: Meningitis acuta. Handbuch der praktischen Medicin von W. EBSTEIN. VI Theil p. 200. 1899.

[4]) FLORAND, A.: Méningites aiguës et méningisme. Traité des maladies de l'enfance, GRANCHER, COMBY et MARFAN. Tome IV p. 346. 1898. Paris.

[5]) HUGUENIN: Krankheiten des Nervensystems. I Theil p. 677—747. 1878. ZIEMSSEN: Handbuch der speciellen Path. u. Theraphie. XI Bd.

[6]) OPPENHEIM: Die Encephalitis und der Hirnabscess, p. 19. 1897. NOTHNAGEL: Specielle Path. u. Theraphie. Bd. IX.

Krankheitserzeugern (Mikroorganismen) den Ansiedlungsort geschaffen hat", so meint auch Oppenheim [1]) dass dies „u. A. aus den experimentellen Beobachtungen Ehrnrooths [2]) hervorzugehen scheint". So weit sind ja die genannten Verfasser einig, dass ein Kopftrauma doch eine gewisse Rolle bei der Entstehung eines encephalitischen Processes spielt. Ich will hier gleich hinzufügen, dass der Begriff Encephalitis übrigens noch Processe umfasst, die bei weitem nicht gleichartig sind, weder in etiologischer noch in pathologisch anatomischer Hinsicht, dass sowohl infectiöse als auch nicht infectiöse Processe z. B. Encephalomalacien, die einfach auf eine Gefässverstopfung jeder beliebigen Art beruhen, bei einigen Verfassern unter dem Namen von Encephaliten gehen, um nicht von den reparatorischen Processen zu reden, die nichts mit bakterieller oder infectiöser Irritation zu thun haben, sondern einfach durch eine mechanische Reizung hervorgerufen worden sind. Ich denke hier speciell an die von Ziegler [3]), Friedmann [4]) u. a. beschriebene „Aseptische Wundencephalitis". Über Oppenheims Auffassung in Bezug auf die Art der hier in Frage kommenden Encephaliten herrscht doch kein Zweifel. Er hebt selbst ausdrücklich hervor, dass das Trauma einen günstigen Nährboden für die Entwicklung der Bakterien im Gehirn zu Stande bringen kann.

In Anbetracht dieser seiner Ansicht betreffs der Bedeutung eines Traumas als etiologisches Moment för eine infectiöse Encephalitis, kann ich nicht völlig mit ihm in folgendem Satz [5]) einstimmen: „Die einfache Schädelkontusion ist nicht im Stande, den Hirnabscess zu erzeugen. Wo die äussere Decke des Schädels, die Haut, unversehrt geblieben ist, gleichgiltig ob der Knochen gebrochen und die Hirnsubstanz gequetscht oder zerrissen war, entsteht kein Abscess" (v. Bergmann).

Wenn einmal die Bedeutung des Kopftraumas für die Entstehung einer Encephalitis nicht geleugnet werden kann, halte ich es für inconsequent es in Bezug auf den Gehirnabscess zu thun, besonders da Oppenheim selbst hervor-

---

[1]) Oppenheim: Lehrbuch d. Nervenkrankheiten. Berlin 1902. III Auflage, p. 721.

[2]) Eine vorläufige Mittheilung dieser meiner Untersuchungen ist in Rev. Neurol. 1900. N:o 16 gegeben nach einem Vortrag in Paris 1900. Siehe auch meine Abhandlung: Till kännedomen om traumats betydelse för uppkomsten af infektiösa cerebralåkommor, Helsingfors 1901, wie Ehrnrooth: Zur Kenntniss der Bedeutung des Traumas als ätiologisches Moment der Entstehung infectiöser Cerebralerkrankungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Heft. 1, 2. Bd. 20. 1901.

[3]) Ziegler: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. II Bd., p. 353.

[4]) Friedmann: Studien zur pathologischen Anatomie der acuten Encephalitis. Arch. für Psychiatrie. Bd. XXI, p. 477. 1889.

[5]) L. c. pag. 100.

hebt (pag. 2) „dass es noch zweifelhaft ist, ob die Trennung der Encephalitis von dem Gehirnabscess in jeder Richtung und auf der ganzen Linie durchgeführt werden kann". Ausserdem sind ja Fälle bekannt, besonders bei cerebrospinaler Meningitis, wo man im Verein mit Abscessen im Gehirn encephalitische Processe, die wahrscheinlich nur eine Vorstufe zu Eiterbildungen ausgemacht haben, beobachtet hat (KLEBS, HERMENAUT, u. a.).

Man könnte mit Recht seine Behauptung wie ZIEHEN formulieren. Es wird indessen oft sehr schwer sein, die Grenze zwischen einem vollkommen gesunden und einem nicht normalen Zustande zu ziehen. Kann z. B. eine Person, die mit einem unbedeutenden Localinflammations- oder Suppurationsprocess behaftet ist, nicht mit dem Namen „vorher gesund" bezeichnet werden? Eine solche Person kann jedoch, wie KRUSE [1]) in FLÜGGES: „Die Mikroorganismen" schreibt, mit Bakterien behaftet sein, die vom betreffenden Herde in das Blut übergetreten sind, obgleich in äusserst geringer Zahl, und „ohne die Fähigkeit zu besitzen, sich innerhalb der Gefässe zu vermehren". Diese Bakterien kreisen ja vielmehr nur eine kurze Zeit daselbst wie leblose Dinge.

Vorausgesetzt dass solche, eventuell in die Blutbahnen eingedrungene Mikroorganismen zu einer Stelle im Gehirn oder in den Meningen, wo günstiger Nährboden für ihre Entwicklung vorhanden ist z. B. an einen Kontusionsherd transportiert werden, so ist es nicht unmöglich, besonders gestützt auf beweisende analoge Verhältnisse aus der experimentellen Pathologie anzunehmen, dass Bakterien und Bakterienproducte, die so beschaffen gewesen sind, dass sie in ein intactes Gewebe transportiert, nichts hätten ausrichten können, in einem Gewebe, dessen Vitalität herabgesetzt ist, so zu sagen zum Leben hätten aufflammen, sich vermehren und ihre gewöhnlichen pathogenen Wirkungen hätten ausüben können. In einem solchen Falle würde ja der Schlag oder der Stoss auf den Kopf in directen causalem Zusammenhange mit dem Inflammationsprocess im Gehirn stehen.

Da diese Frage von der Bedeutung des Traumas in forensicher Hinsicht ein grosses Interesse hat, will ich hier einige Ansichten von diesem Standpunkt aus in grösster Kürze anführen.

Auch hier scheinen die Ansichten auseinander zu gehen, so weit ich es aus den relativ vereinzelten Äusserungen über diesen Punkt in der Literatur habe ersehen können. Es sind nur Ansichten aus der neuesten Literatur, die ich in diesem Kapitel als interessant hervorheben möchte.

---

[1]) I Theil, p. 376. 1896.

Merner [1]) theilt einen Fall mit, in welchem er sein Gutachten dahin formuliert hat, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer enstandenen Meningoencephalitis und einem Trauma vorhanden war. Weder Hautwunde noch Fissur am Schädel waren zu entdecken.

Arnstein [2]) sagt: „Der Luftzutritt ist stets die Voraussetzung und auch der wesentliche Factor der traumatischen Meningitis". . . .

Hesse [3]) hält für, dass unsere modernen Ansichten betreffs der Etiologie des Hirnabscesses in forensischer Beziehung jetzt grosse Ordnung geschaffen haben, und dass, nachdem v. Bergmann kategorisch erklärt hat, dass ein Hirnabscess nicht entsteht, wenn nicht entweder eine Kommunikation durch die Stelle oder indirekt durch Infection von den Nasen- und Ohrenhöhlen, vorhanden ist, der Gerichtsarzt nur Rücksicht darauf zu nehmen hat, ob offene Kommunikationen vorhanden sind oder nicht.

Es kann so sein, wenn der Fall den Tod herbeiführt, aber das braucht nicht immer zu geschehen, wenn der Abscess zur rechten Zeit operiert wird, wie die Zusammenstellung Oppenheims [4]) über 196 operierte Fälle zeigt, wo 96 zur Genesung geführt haben. Und bei der oft sehr langsamen Entwicklungsart, Spätabscess (v. Bergmann), die ein Hirnabscess nicht selten hat, kann es, wenn der Fall schliesslich forensisch untersucht wird, absolut unmöglich sein sich darüber auszusprechen, ob offene Kommunikationen von der einen oder anderen Seite vorhanden gewesen sind. Die Bergmannsche Auffassung scheint auch Strassmann [5]) in seinem vortrefflichen Lehrbuch zu theilen.

von Hofmann [6]) eignet dieser Frage eine grosse Aufmerksamkeit. Er erwähnt, dass man nicht selten besonders bei Schulkindern beobachtet hat, dass eine Meningitis im Anschluss an Schläge und Stösse auf den Kopf entstanden ist, und dass man im allgemeinen in dergleichen Fällen geneigt ist, diese beiden Umstände in causalen Zusammenhang zu stellen. Er warnt davor. Nicht einmal wenn die Meningitis kurz nach dem erhaltenen Stoss ausbricht, werden die Beweise für einen causalen Zusammenhang zwischen

---

[1]) Merner: Zur Frage der Züchtigungen durch die Lehrer. Viertelj. f. ger. Med. Bd. 50 p. 254.

[2]) Arnstein: Trauma u. Infection u. s. w. Virtelj. f. ger. Med. Bd. 4 p. 254, 1892.

[3]) Hesse: Gerichtsärztliche Beurt. von Gehirnabscessen. Viertelj. f. ger. Med. p. 44, 1894.

[4]) Oppenheim: Lehrbuch d. Nervenkrankheiten 1902, p. 762.

[5]) Strassmann, Fritz, Lehrbuch d. Gerichtlichen Medicin. 1895.

[6]) von Hofmann, E., Lehrbuch d. Gerichtlichen Medicin. 1898. VIII Auflage.

von Hofmann, E., Ueber die acute meningitis im angeblichen ursächlichen Zusammenhange mit Misshandlungen oder leichteren Verletzungen. Wiener Med. Woch. N:o 6 — 9. 1888.

Trauma und Krankheit vermehrt. Man muss hier an eine spontane Erkrankung denken, besonders wenn die Meningitis zu der Zeit epidemisch vorhanden ist. Auf dieser Ansicht besteht v. Hofmann in jedem Fall, trotsdem er in der Theorie zugiebt [1]); „dass auch eine reine, d. h. mit keiner Zusammenhangstrennung verbundene Erschütterung des Kopfes und ihre Folgen schon im Stande sind, Haftung und Wucherung des entzündungserregenden Agens zu begünstigen, etwa in ähnlicher Weise, wie dies, allgemein verbreiteter Annahme zufolge, auch gewisse nicht mechanische Einflüsse, z. B. Erkältungen u. dgl. vermögen. Noch mehr sind selbst kleine Quetschungen, Extravasate und analoge Läsionen der Meningen oder benachbarten Gewebe geeignet, die Ansiedlung jenes Agens und sein Übergreifen auf die Meningen zu vermitteln. Sehen wir ja auch noch andere subcutane Verletzungen mitunter Entzündungen verschiedener Art insbesesonders auch eitrige, sich entwickeln“ (Pleuritis, Peritonitis, Gelenkentzündung, Pneumoni).

Auch scheint es nach dem obigen Zugeständniss ziemlich merkwürdig, dass von Hofmann nur in der Theorie das Vorkommen einer traumatischen Meningitis anerkennt, in der Bedeutung in der ich hier das Wort Trauma gefasst habe. Da man ausserdem findet, dass Stösse und Schläge auf den Kopf als beförderndes Moment zur Entstehung der Tuberkulose wirken, so sieht man sich fast veranlasst seine Beweisführung für nicht consequent anzusehen.

Denn wenn einmal das Trauma als beförderndes Moment für das Eindringen und für die Ansiedlung der im Blut oder in den Lymphbahnen cirkulierenden Tuberkelbacillen in Gehirn und Hirnhäuten wirkt, ist es, wenn man die Eigenschaften der übrigen pathogenen Bakterien in Betracht zieht, unmöglich zu verstehen, weshalb es ihnen nicht ebenso, wie den Tuberkelbacillen gehen sollte, wenn sie in ein Gewebe, das sie bewältigen können, gelangen.

Dieser Gedankengang wird auch von Sachs und Freund [2]) in ihrer verdienstvollen Arbeit: „Die Erkrankung des Nervensystems nach Unfällen“ ausgesprochen. In seinem kritischen Referat über das Thema: „Trauma als Krankheitsursache“ constatiert Stern [3]) dass es Meningiten und Hirnabscesse giebt, die man sich in Auschluss an äussere Gewalt auf den Kopf eines Menschen hat entwickeln sehen und wo, trotzdem die genauesten Untersuchungen gemacht worden sind, sowohl während die resp. Personen lebten als auch spä-

[1]) l. c. Wiener Med. Woch. p. 211.
[2]) Sachs und Freund: p. 289, 1899, Berlin.
[3]) Stern, R.: Ergebnisse der Allgem. Path. Lubarsch-Ostertag, 1896 p. 16.

ter bei der Sektion weder äussere noch innere directe Eingangspforten für die Mikroorganismen angetroffen worden sind. „Für solche Fälle“ ist, sagt Stern „die Möglichkeit einer Infection von der Blutbahn aus in Betracht zu ziehen“.

Das oben gesagte dürfte genügen um meine Behauptung, dass die Ansichten betreffs der Bedeutung des Traumas als patogenetischer Factor bei der Entstehung der Meningitis, der Encephalitis und des Gehirnabscesses bei weitem nicht übereinstimmen, ja bisweilen sogar einander geradezu widersprechen, zu motivieren.

Dass es natürlich nicht das Trauma an und für sich ist, das allein die erwähnten Krankheiten hervorruft, ist vollkommen überflüssig hervorzuheben. Wenn es irgend welche Bedeutung hat, liegt sie natürlich nur darin, dass sie günstigere Bedingungen für den bakteriellen virus schafft, der eventuell durch Blut oder Lymphbahnen dorthin transportiert worden ist. Denn die erwähnten Krankheiten sind infectiöser Art.

Auf Grund der grossen allgemein pathologischen und besonders praktischen forensischen Bedeutung, die die Kenntniss von dem patogenetischen Zusammenhang, der möglicherweise zwischen dem Ausbruch infectiöser Krankheiten und eines vorhergegangenen Traumas vorhanden ist, habe ich gedacht, dass die Frage, die ich zur Untersuchung aufgenommen habe, Interesse beanspruchen könnte.

Um verstehen zu können in welcher Weise Kopftraumata, die weder Haut noch Schleimhaut lädieren, als infectionsbeförderndes Moment wirkend zu denken sind, ist es natürlich erst notwendig zu versuchen, es sich klar zu machen, wie beschaffen die Läsionen im Gehirn sind, die durch Schläge und Stösse der Art, die hier in Betracht kommen werden, hervorgebracht worden sind. Es wird nicht möglich sein vollkommen exact anzugeben, wie beschaffen diese anatomischen und fysiologischen Störungen sind, aber gestützt darauf was im Gehirn bei der Sektion von Personen, die in Folge von Kopftraumata gestorben sind, gefunden wird und mit Resultaten der experimentellen Pathologie, werden diese Läsionen sich so genau berechnen lassen, wie für den hier in Frage kommenden Zweck nötig ist.

Ich gehe den durch Fracturen im Schädel entstandenen Läsionen vorbei; auch ist es nicht meine Absicht, hier die Art der Störungen zu erwäh-

nen oder feststellen zu wollen, die durch eine Gewalt von solcher Kraft, dass der Tod unmittelbar folgte, hervorgebracht worden sind. Die Störungen in Fällen, wo der Tod einige Zeit nach dem Trauma folgte, können verschiedener Art sein, von ausgebreiteten Blutungen, sei es und zwischen den in den Meningen oder im Gehirn, oder auch in beiden, bis an geringere Blutextravasate und capilläre Apoplexien. Ferner sind grössere oder kleinere Rupturen in der Hirnsubstanz mit oder ohne Rhexis observiert worden; schliesslich sind Fälle beschrieben worden, wo ein commotio cerebri in seiner reinsten Form vorhanden gewesen ist ohne irgend welcher makroskopisch nachweisbaren Läsion. Derartige Fälle von Hirnerschütterung ohne irgend was makroskopisch nachweisbares kommen jedoch, so weit ich habe ersehen können, ziemlich selten vor. In der Regel haben die meisten, die Gehirne von Personen untersucht haben, welche unter Symptomen von Hirncommotion gestorben sind, wie schon ROBERT BRIGHT[1]) erwähnt, wenigstens capilläre Blutungen oder starke Hyperämi vorgefunden.

BÜDINGER[2]) hat eine ausführliche Beschreibung einer mikroskopishen Untersuchung des Gehirns eines Mannes, der 2 Tage nach einer zugezogenen Hirnerschütterung starb, gegeben. B. fand dort, was schon früher andere (FRIEDMANN, OBERSTEINER u. a.) in ähnlichen Fällen gefunden hatten, im hohen Grade blutgefüllte Gefässe mit stark erweiterten perivaskulären Räumen, stellenweise Blutungen in den Gefässcheiden und Rundzellen Einwanderung in diesen und in dem nächst umliegenden Gewebe. COURTNEY[3]) erwähnt in seiner Untersuchung von 50 Gehirnen von Personen, die in Folge von äusserer Gewalt auf den Kopf gestorben waren, das Vorkommen erweiterter Gefässe punktförmiger Hämorrhagien mit mehr oder weniger reichlichem Oedem in den umgebenden Teilen des Gehirns, und hier und dort trombosierte Gefässe.

Ich will hier noch die unter dem Namen BOLLINGERS „Spätapoplexien" gehenden Läsionen nennen, ebenso wie die hämatoma duræ matris, die zuweilen in Folge von Kopftraumata entsteht. Diesen obenerwähnten Läsionen, die man bei menschlichen Material angetroffen hat, entsprechen ungefähr gleichartige Störungen in Gehirnen von Tieren, die man für das Studium des Symptomen complexes „commotio cerebri" Kopftraumata unterworfen hat. Man hat

---

[1]) Cit. nach TILLMAN: Die Theorie der Gehirn und Rückenmarks Erschütterung. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 59, 1899.

[2]) BÜDINGER: Ein Beitrag zur Lehre von der Gehirn Erschütterung. Deutsche Zeitschrift für Chir. Bd. 41, p. 433. 1897.

[3]) COURTNEY: Traumatic cerebral œdema, cit nach Cbl. f. die Grenzgeb. d. med. u. Chir. N:o 1, p. 46, 1901.

in der grossen Mehrzahl dieser Experimente Gefässläsionen in den Meningen und im Gehirn angetroffen; einzelne Experimentatoren jedoch, wie Koch und Filehne [1]), haben sie nicht gefunden. In meinen Experimenten, von denen ich unten berichten werde, werden in einer grossen Zahl von Fällen Gefässläsionen, Blutungen, starke Hyperämi und erweiterte perivaskuläre Räume angetroffen.

Was die Localisation der erwähnten, in Folge von traumatischen Insulten entstandenen Gefässläsionen betrifft, scheinen sie in den meisten Fällen, sowohl in dem menschlichen Material als auch in dem, auf experimentellem Wege gewonnenen, in der grauen Substanz, öfterst in der Rinde und in dem Grenzlager zwischen dieser und der weissen Substanz, belegen zu sein. Tillmann [2]) glaubt, dass diese Thatsache darauf beruht, dass die Capillären oder die Gefässe im Allgemeinen in der subtiler gebauten grauen Substanz nicht dieselbe Widerstandskraft bieten wie in der fester anfgebauten weissen Substanz, die somit kräftiger die Gefässwände stützt. Auch kommen Rupturen im Gehirn selbst, öfter in der erstgenannten Substanz vor. Der Unterschied in spezifischem Gewicht, den diese verschieden aufgebauten Gewebe zeigen, würde besonders Rupturen in der Grenzschichte bedingen. Nach Danilewski wäre das spezifische Gewicht der grauen Substanz 1,038, das der weissen Substanz dagegen 1,043.

Während Westphal [3]) geringe Blutungen fast ausschliesslich in der grauen Substanz des verlängten Markes von Meerschweinchen, die er durch Hammerschläge auf den Kopf epileptisch gemacht hat, antrifft, findet Duret [4]) sie hauptsächlich, wie oben hervorgehoben worden ist, in „les espaces où circule le liquide rachidien".

Alessi [5]) findet in seinen Untersuchungen, zu denen ich späterhin zurückkommen werde, hauptsächlich Blutungen und starke Hyperämi in den Meningen und in der Rinde und zugleich dilatierte perivaskuläre Räume. Diese Resultate Alessis beziehen sich auf Kaninchen, welche er mittelst eines Hammers 10 Minuten lang auf den Kopf geklopft hat; 24 Stunden darauf wurden sie getötet.

---

[1]) Koch und Filehne: Über die commotio cerebri. Arch. f. Klin. Chir. Bd. XVII 1874, p. 190.

[2]) Tillmann: Die Theori d. Gehirn u. R—m. Erschütt. l. c.

[3]) Westphal: Berlin. Klin. Woch. 1871, N:o 38 p. 449 und N:o 39 p. 164.

[4]) Duret: Etudes expérimentales et cliniqnes sur les traumatismes cérébraux, 1878, p. 36. Thèse de Paris.

[5]) Alessi: Contributo allo studio delle lesioni cerebrali prodotte sperimental. La Riforma Medica. 1896, N:o 20—21.

Eine mehr oder weniger starke Füllung haben fast alle Forscher bei sowohl Menschen als Tieren gefunden, deren Gehirn binnen einer nicht allzu langen Zeit nach der verübten Gewalt untersucht wurde. Wie stark der Stoss sein soll, damit diese Blutkongestion eintritt, lässt sich nicht generell bestimmen; die Resultate, die hier in Frage gekommen sind, beziehen sich auf Traumata solcher Stärke, dass Cerebralreizung dadurch hervorgerufen worden ist.

Ausser den erwähnten circulatorischen Störungen sind eine Menge Läsionen in der Nervensubstanz selbst und in dem Stützgewebe, die Traumata auf den Kopf zu Stande gebracht haben, in der Literatur beschrieben.

Ich will mich in dem Folgenden nur an die mikroskopischen Veränderungen halten, die man innerhalb des Nervensystems, nach Traumata der Art die hier in Frage kommen, beobachtet hat.

VIRCHOW [1]) hat schon 1870 und etwas später FRIEDLÄNDER bei Personen, die einige Zeit nach auf den Kopf erhaltenen kräftigeren Stössen gestorben sind, das Vorhandensein von Alterationen in den Ganglienzellen und ihren Ausläufern, in Verkalkung der Zelle, der Ausläufer und zuweilen auch der feineren Nervenfasern bestehend, beschrieben. BIKELES [2]), der vermittelst MARCHI das Gehirn von Meerschweinchen, die zu wiederholten Malen mit dem Hammer auf den Kopf geklopft worden sind, bis sie deutliche Symptome von Cerebralreizung gezeigt haben, untersuchte, hat ausgebreitete Degenerationen in den Nervenfasern, auch in den von der geklopften Partie weit entfernt belegenen Teilen, vorgefunden. Er erwähnt somit das Vorhandensein von Degenerationen in dem verlängerten Mark, ja bis in den Dorsalteil des Rückenmarks. Makroskopisch konnten in einem grossen Teil dieser Gehirne nur mehr oder weniger reichliche intermeningeale Blutungen observiert werden.

Verschiedene Forscher haben aus der experimentellen Pathologie Alterationen in den Ganglienzellen beschrieben, sogar in Fällen wo sie eine relativ schwache Gewalt auf den Kopf ausgeübt haben. Es wäre indess empfehlenswert — glaube ich — die Auskünfte betreffs der Veränderungen der Ganglienzellen, die in kurzer Zeit nach Traumata auf den Schädel entstanden wären, mit Vorsicht zunehmen. Auch SCHMAUS und später KIRCHGAESSER, zu dessen gründlichen Untersuchungen ich bald kommen werde, hegen Bedenklichkeiten gegen die erwähnten Alterationen.

[1]) VIRCHOW's Archiv. Bd. 50 p. 304, 1870.

[2]) BIKELES: Zur path. Anatomie der Hirn- und Rückenmarkserschütterung. OBERSTEINERS Arbeiten. Bd. III. 1895. p. 102.

Scagliosi [1]), der Gehirne von Kaninchen, die er ebenso wie Bikeles seine Meerschweinchen behandelt, mikroskopiert hat, findet im Material, 1—24 Stunden nach dem Klopfen, folgendes: „varicöse Atrophie, Entartungshypertrophie des Zellkörpers, Chromatolyse, Vacuolenbildung im Zelleib und Homogenisirung des Kernes bis zum vollständigen Schwund der Gestalt der Ganglienzellen". Die Zellen, die nach ihm erst affiziert werden, sind die Gliazellen. Schon eine Stunde nach dem Klopfen, zu einer Zeit, da die Ganglienzellen noch intakt sind, liesse sich eine beginnende Veränderung in denselben observieren. Nach 7 Stunden haben die Veränderungen in den Gliazellen ihren Höhepunkt erreicht, erst dann fängt eine beginnende Alteration in vereinzelten Ganglienzellen an sich zu zeigen. Nach 24 Stunden sind alle, sowohl Glia- als Ganglienzellen verändert.

Lutzenberger [2]) hat Meerschweinchen indem er sie auf den Kopf geschlagen, epitileptisch gemacht, ohne jedoch Blutungen oder gröbere Läsionen zu Stande zu bringen. Nach 56 Tagen tötet er die Tiere. Vermittelst Nissl konstatiert er, dass die Chromatinsubstanz in den Zellen der Parietal und der Temporalloben auf der nicht geklopften Seite sich in einer grossen Zahl von Fällen in dem einen Pole der Zelle gesammelt haben. Das Trauma hätte somit die spezifisch verschieden schweren Teile in den Zellen unterschieden.

Kotzowsky [3]) hat für seine Versuchstiere — Kaninchen — Schläge verschiedener Stärke angewandt. Bei Tieren, die er so kräftig schlug, dass sie nach $^1/_2$ Stunde starben, konnte er schon Veränderungen im verlängerten Mark vorzeigen, insbesondere in fibrae arcuatae internae, dabei auch capilläre Blutungen, hauptsächlich auch in medulla obl. Die Tiere, die er schwächer klopfte, tötete er nach 5—6 Tagen. Hier kamen keine Blutungen vor, aber die Degenerationen in den Nervenfasern im verlängten Mark waren deutlich.

Betreffs der Resultate aus der menschlichen Pathologie ist es zuweilen recht schwierig mit Sicherheit zu entscheiden ob die Veränderungen im Gehirn und im Rückenmark, die man in einigen Fällen angetroffen hat, ausschliesslich durch das Trauma an und für sich verursacht worden sind. Ich denke hier besonders an Fälle, die von Rosenblatt, Friedmann und Köppen [4]) beschrieben

[1]) Scagliosi: Über die Gehinerschütterung und die daraus im Gehirn und R—m hervorgerufene histolog. Veränder. Virchow's Archiv, Bd. 152 p. 487, 1898.

[2]) Lutzenberger: D'una speciale alteratione delle cellule ganglionare prodotte di trauma sperimentale. Cit. nach Neurol. Cbl. p. 363, 1898.

[3]) Kotzowsky: Ref. Lubarsch-Ostertag. Ergebn. p. 779. 1898.

[4]) Köppen: Über Erkrankungen des Gehirns nach Trauma. Archiv für Psychiatrie. Bd. 33. H. 2, p. 568, 1900.

worden sind. In diesen Fällen sind die Personen erst längere Zeit nach den traumatischen Insulten gestorben, wonach Veränderungen, die hier beschrieben werden, Erweichungsherde, Pigment und Infiltration von Rundzellen in den Gefässscheiden, diffus verbreitete Gefässveränderungen im ganzen Gehirn (FRIEDMANN) und auch einige Einwanderungen von Rundzellen daselbst hauptsächlich durch irgendetwas anderes hervorgebracht sein könnten.

Die Untersuchungen von SCHMAUS und KIRCHGAESSER betreffs pathologischer Verhältnisse im Rückenmark bei commotio spinalis will ich in aller Kürze berühren, obgleich diese Untersuchungen eigentlich nicht hierhergehören.

Die erwähnten Forscher haben beide verbreitete Degenerationen im Rückenmark bei Kaninchen, gegen deren Wirbelsäule eine Serie von Schlägen und Stössen verschiedener Stärke appliziert worden sind, vorzeigen können. Diese Tiere sind dann nach längerer oder kürzerer Zeit, nach einigen Tagen, Wochen oder Monaten getötet worden.

SCHMAUS [1]) hebt hervor, dass eine Segmentierung und ein starkes Anschwellen der Achselcylindern und Zerfall der Myelinscheiden beobachtet wird, stellenweise werden geringe Erweichungsherde mit vollständigem Zerfall der Nervensubstanz angetroffen. Diese Alterationen, die er vorzugsweise unter den geschlagenen Stellen findet, scheinen ihm nicht von Blutungen, die er relativ selten antrifft herzurühren, sondern muss man vielmehr annehmen, dass sie in direkter Folge von den traumatischen Insulten entstanden sind. Sie sind „traumatische Nekrose". Zuweilen hat er vollständige Querschnittsläsionen, in anderen Fällen circumscripte Erweichungsherde mit Löcherbildung, eventuell Organisation von ihnen, Gliosen, beobachtet. Nur geringe Alterationen in den Ganglienzellen „feinkörnige Form der Degeneration" wurden im NISSL Präparat beobachtet, aber die Bedeutung derselben hält er für sehr „verdächtig".

KIRCHGAESSER [2]) findet ebenso wie SCHMAUS die stärksten Veränderungen in dem Teil des Rückenmarks, welcher der von dem Schlag getroffenen Stelle entspricht. Sowohl über, als auch unter dieser Partie findet er Veränderungen in den Achselcylindern, die er im Gegensatz zu SCHMAUS, als von secundärer Art betrachtet. Blutungen im Rückenmark sind bei diesen Versuchen nicht angetroffen worden.

[1]) SCHMAUS: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Rückenmarkserschütterung. Virchow's Archiv. Bd. 122, p. 470, 1890.

[2]) KIRCHGAESSER: Experimentelle Untersuchungen über R—m. Erschütt. Deutsche Zeitschr. f. Nerv. Heilk. Bd XI p. 406, 1897.

In einer späteren Publication [1]) über dasselbe Thema berichtet Kirchgaesser unter anderem auch von dem Zustande der Ganglienzellen in Nissl Präparat. Irgend welche constante vom Trauma verursachte Alterationen findet er nicht, im Gegenteil sagt er „ist die Hauptmasse aller Ganglienzellen normal gefärbt".

Auf Grund des hier oben erwähnten und besonders auf Grund dessen, wovon ich mich durch eigene Untersuchungen habe überzeugen können, ist die Hirnsubstanz oder überhaupt das centrale Nervensystem ein ziemlich leicht vulnerables Gewebe, und viele der hier angeführten Läsionen, die nach Kopftraumata beobachtet werden, können möglicherweise die erste anatomische Unterlage für viele der nervösen Affectionen, die man sich auf der Basis eines Kopftraumas hat entwickeln sehen, ausmachen.

Ich habe in aller Kürze die Art der Störungen erwähnt, die man in Anschluss an Schläge und Stösse auf den Kopf sich im Gehirn und im Rückenmark, auf der Grundlage des Traumas als solches, hat entwickeln sehen. Diese Störungen haben sowohl in circulatorischen Störungen als auch in Läsionen in der nervösen Substanz selbst bestanden. Ob die Alterationen in Gehirn und Rückenmark direkt durch die Erschütterung, der diese Organe ausgesetzt waren, hervorgerufen sind, oder ob die erwähnten Alterationen nicht vielmehr in Folge von Nutritionsstörungen, auf circulatorischen Anomalien beruhend, sei es in den Blutbahnen oder in den Lymphbahnen oder in beiden, entstanden sind, ist eine Frage, auf die ich keine exakte Antwort geben kann. Anzunehmen ist jedoch, dass hier zusammenwirkende Ursachen vorhanden gewesen sind, obgleich auch einige Forscher, wie Obersteiner und Schmaus hervorgehoben haben, dass die in Folge von der Erschütterung entstandenen molekylären Vibrationen den Zerfall des Gewebes hätten verursachen können.

Ich habe schon erwähnt, wie verschiedene Versuche, spec. betreffs der Osteomyeliten, Arthriten und subcutanen Fracturen, deutlich die Bedeutung des Traumas für die Localisation der in die Circulationsbahnen eingeführten pathogenen Bakterien, hervorheben. Diese, sowie verschiedene andere Versuche [2]), die ich hier zu erwähnen keinen Grund habe und in welchen in dieser oder jener Weise eine aktive Hyperämie und eine Läsion der Gewebe hervorgerufen

---

[1]) Weitere exper. Untersuch. über R—m. Erschütt. Deutsche Zeitschr. f. Nerv. Heilk. Bd XIII H. 5—6 p. 422, 1898.

[2]) Sieh Hofbauer: Beitrag zur Lehre von der localen Disposition. Wiener Klin. Woch. p. 99. 1899, und Janowski: Ursache der Eiterung vom heutigen Standpunkte der Wissenschaft. Zieglers Beiträge: Bd. XV, p. 196—201, 1894.

worden ist, legen mit erwünschter Deutlichkeit dar, dass die Organe oder im allgemeinen Teile des Körpers, die sich im Zustande aktiver Hyperämie befunden haben in Fällen, wo pathogene Bakterien in den Circulationsbahnen kreisten, öfter und in viel höherem Grade als die anderen Körperteile Sitz einer Bakterieansiedlung geworden sind.

GRAWITZ [1]) und etwas später WYSSOKOWITSCH [2]) haben ja darauf hingewiesen, dass im Allgemeinen die blutreichsten Organe beim Einführen von Bakterien in die Circulationsbahnen am häufigsten Sitz der Metastasen werden. Dasselbe ist später auch von anderen Forschern experimentell bestätigt worden (SCHIMMELBUCH und RICKER) [3]). In Übereinstimmung damit steht die Erfahrung aus der menschlichen Pathologie, nicht nur was die Metastasen betrifft. Eine primäre Bakterienentwicklung sehen wir täglich an Stellen entstehen, wo cirkulatorische Störungen aus irgendwelcher Ursache, sei es durch Einwirkung der Kälte oder durch traumatische Einwirkungen, hervorgerufen worden sind. Durch diese reichlichere Blutzufuhr, vorausgesetzt, dass das Blut ein bakterielles Virus besitzt, wird dem hyperämischen Organ eine relativ reichliche Menge des erwähnten Virus zugeführt. Hat sich dann in diesem Organ durch traumatische und andere schädliche Einwirkungen die Vitalität des Gewebes vermindert, so ist seine Widerstandskraft gegen die Infectionsmaterie (Bakterien oder Toxin) geringer geworden; ist dieses Gewebe z. B. contundiert, kommen in ihm nekrotisierte Partien vor, dann bietet es als solches ein günstiger Nährboden für die Bakterien. Ich will aus der experimentellen Pathologie ein Beispiel, welches ein deutlicher Beweis für die Richtigkeit des Gesagten ausmachen wird, anführen. DORST [4]) fand in seinen unter TAVELS Aufsicht gemachten Untersuchungen, dass $^1/_{100}$ cm^3 einer Pneumococcus Cultur in ein subcutanes artefactes Hämatom eingeführt, eine tötliche Dosis für ein Kaninchen war, während, um eine tötliche Wirkung bei subcutaner Injection derselben Cultur in dem normalen Unterhautsgewebe eines Kaninchens zu erreichen, $^1/_4$—1,0 cm^3 nötig waren. Vier Ösen einer Staphylokokkencultur in Kaninchen subcutan injicirt, hatte nicht ebenso kräftige Wirkung, wie $^1/_8$ Öse derselben Cultur in ein artefactes, subcutanes Hämatom. Es ist ja nur eine viel früher als diese Untersuchungen ausgeführt wurden, gemachte Erfahrung, die hier in einer überzeugenden Weise bekräftigt wird.

---

[1]) GRAWITZ, Virchow's Archiv, Bd. 81. 1880.
[2]) WYSSOKOWITSCH, Archiv für Hygiene. Bd. 1, 1886.
[3]) Fortschritte der Medicin 1895.
[4]) DORST: Ref. nach Cbl. f. Bakt. N:o 20 p. 558, 1896.

Es ist viel experimentiert und weitläufig darüber geschrieben worden, inwiefern lokale Gewebeläsionen ohne aktive Hyperämi auch beim Einführen von Bakterien in die Circulationsbahnen Sitz eines Suppurationsprozesses werden. Wenn auch diese Untersuchungen nicht in ebenso hohem Grade wie die bereits genannten, ein positives Resultat geliefert haben, so geht es doch aus vielen von ihnen hervor, dass nur das in seiner Vitalität herabgesetzte Gewebe, das einen günstigen Nährboden für die Bakterien liefert, häufiger als dasselbe Gewebe, das nicht beschädigt ist, von den in die Circulationsbahnen eingeführten Mikroorganismen angegriffen wird.

Abgesehen von den circulatorischen Störungen und dem zu Folge des Traumas direkt beschädigten Gewebe, welche Umstände in erster Reihe dasselbe zu einem infectionsbefördernden Moment machen, hat man ausserdem nervösen Einwirkungen, dem Schock, eine gewisse Bedeutung in erwähnter Hinsicht zugeschrieben. Doch, wie es auch aus dem folgenden hervorgehen wird, lässt sich die Wirkung dieses Schockes vielleicht teilweise dadurch erklären und besteht sie zum grössten Teil in einer abnormen Innervation der, die Tonicitet der Gefässwände reglierenden Centren. Die nervöse Einwirkung auf die Bakterienlokalisation würde somit wenigstens teilweise darin bestehen, dass sie durch das Hervorrufen einer starken Hyperämi günstige Bedingungen für eine Bakterienentwickelung schafft. Einige hierhergehörende Experimente will ich in aller Kürze anführen.

Herman [1]), Kasparek [2]), Charrin, Ruffer [3]) u. a. haben beim Durchschnitt des Nervus ischiadicus auf der einen Seite zeigen können, dass ein bedeutender Unterschied bei intravenöser Bakterieninjection sich geltend macht, was das Vorhandensein von Bakterien und die Inflammationsverhältnisse in der operirten stark hyperämischen Extremität einerseits, und der nicht operirten gewöhnlich mit Blutzufluss versehenen Extremität andrerseits betrifft. Es versteht sich von selbst, welche Extremität die mehr angegriffene war.

Eine reichlichere Bakterienentwickelung konnte u. a. auch Roger [4]) bei intravenöser Injektion von Streptokokken in ein Kaninchenohr auf der Seite wo er Nervus auriculotemporalis durchschnitten hatte, finden. Durch ihre

---

[1]) Herman: Variation du terrain organique. Annales de l'Inst. Pasteur. 1891, p. 243.

[2]) Kasparek: Über den Einfluss des Nervensystems auf die Lokalisation von Mikroorganismen in Gelenken. Wien. Klin. Woch. 1895, p. 570.

[3]) Charrin et Ruffer. Compt. r. de la Soc. de Biologie. Paris 1889, p. 209.

[4]) Cmpt. r. de la Soc. de Biologie. Paris 1890.

Experimente glauben HOFBAUER und CZYHLARZ [1]) dargelegt zu haben, dass „die vermehrte Ansiedlung vom im Blute cirkulierenden Mikroorganismen in einem entnervten Gewebe, resp. Organe durch die Lähmung der Vasoconstrictoren bedingt ist. Sie beruht auf der dadurch hervorgerufenen Hyperämie der zugehörigen Organe". Sie gingen folgender Weise zu Wege. Bei Kaninchen, in welche durch vena jugularis eine Cultur von Staphylokokken eingespritzt worden war, rececierten sie ein 1 cm langes Stück des einen n. ischiadicus. Das Resultat wurde dasselbe wie bei früheren analogen Versuchen, es kam nämlich in der operierten Seite, im Knochenmark und in den Gelenken Kokken in Menge vor, während auf der anderen Seite einzelne Kokken oder garkeine angetroffen wurden. Dasselbe Resultat zeigten die Versuche, wo der Grenzstrang des Bauchsympaticus und 2—3 Ganglien entfernt wurden, bei sonst gleichem Injektionsverfahren. In einer dritten Versuchsgruppe wurde Hemisection des Rückenmarks vorgenommen und die Tiere wurden in der erwähnten Weise infectiert. In dieser Versuchsserie konnte nicht so wie in den vorhergehenden Versuchen irgendwelcher Unterschied betreffs der Blutfüllung in den unteren Extremiteten wahrgenommen werden; im Gegenteil waren Knochenmark und Gelenke in vollkommen gleichem Grade blutführend. Was dann das Vorhandensein von Bakterien betrifft, konnten bei einigen Tieren weder aus den Gelenken noch aus dem Mark Kokken nachgewiesen werden; bei einigen Tieren kamen sie in geringem Grade an den erwähnten Stellen vor, aber irgendwelcher Unterschied zwischen der rechten und der linken Seite wurde nicht wahrgenommen. Diese Untersuchungen liefern eine gute Stütze für die Ansicht, dass eine aktive Hyperämi in einem Organ, bei Vorhandensein von Mikroorganismen in den Blutbahnen, zu einer Bakterienlokalisation gerade in dem in der erwähnten Weise behandelten Organ beiträgt.

Eine Menge negativer Versuche haben deutlich dargelegt, dass eine stark venöse Hyperämi in einem Körperteil, wie bei Unterbindung der Venen in einem Bein, beim Vorhandensein von Bakterien in den Blutbahnen nicht zu deren Ablagerung in den hyperämischen Extremiteten führt, wonach es nicht diese Blutfülle als solche ist, die eine lokale Bakterieentwicklung befördert. Dies ist übrigens ein Verhältnis, das schon früher bekannt gewesen ist.

---

[1]) HOFBAUER und CZYHLARZ: Über die Ursachen des Nerveneinflusses auf die Lokalisation von pathogenen Mikroorganismen. Cbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. IX, p. 657, 1898.

Ich habe hier darzulegen versucht, welche Umstände bei einem Versuche ein locus minoris resistentiae gegen bakterielle Infection hervorzurufen, sich geltend machen. Kann man sich nun, theoretisch genommen, denken, dass diese Faktoren, die aktive Hyperämi, Blutungen und Zerfall der Gewebe, die wie wir gesehen haben, auch durch starke Stösse auf den Kopf im Gehirn hervorgerufen werden können, dort eine Stelle mit geringerer Widerstandsfähigkeit in angedeuteter Richtung schaffen könnten? Ich will darauf bejahend antworten, sowohl ex analogia mit den Verhältnissen in andern Teilen des Organismus in dieser Hinsicht, als auch auf Grund von Fällen aus der menschlichen Pathologi, in welchen die Bedeutung des Traumas schwerlich geleugnet werden kann und schliesslich auf Grund eigener positiver Versuche in dieser Hinsicht.

Eine Frage, die ich in diesem Zusammenhange nicht ganz und gar bei Seite lassen will, ist die Frage von der Bedeutung des Traumas als Ursache zur Aufflammung eines latenten Infectionsherdes.

Diese latenten Herde spielen eine ausserordentliche Rolle bei der Entstehung einer menge recidivierender Krankheiten, welche häufig im Anschluss an Schläge und Stösse zu stande kommen, ohne dass Mikroorganismen von Aussen dem Körper zugeführt worden wären. Man kann in dergleichen Fällen kaum bezweifeln, dass das Trauma selbst den latenten Infectionsherd, der eingekapselt gewesen, oder in anderer Weise unschädlich gemacht worden ist, gewissermassen freigemacht hat und zugleich einen günstigen Nährboden in dem kontundirten Gewebe für die Entwicklung der Mikroorganismen geschaffen hat.

Aus der menschlichen Pathologie haben wir uns eine Menge von Fällen bekannt, in welchen pathogene Mikroorganismen, wahrscheinlich während einer langen Folge von Jahren, sich im Körper in irgend einem eingekapselten Herde lebend erhalten haben können. Die Bakterien führen dort, wie Lubarsch [1]) sagt „eine vita minima“, aber wenn ein für ihr Aufflammen günstiges Moment eintritt wie z. B. Trauma, in einigen Fallen Infection an einer anderen Stelle auch mit anderen Bakterien u. s. w. können sie wieder zum Leben erwachen und unter günstigen Umständen ihre pathogenen Wirkungen ausüben. Es giebt besonders Fälle beschrieben, in denen, nach einem durchgemachten Typhus, Typhusbacillen lange Zeit, sogar jahrelang, nachher im Körper haben nachgewiesen werden können.

---

[1]) Lubarsch: Zur Lehre von den Geschwülsten u. Infectionskrankheiten, p. 199, 1899.

Auch experimentelle Untersuchungen betreffs latenten Mikrobismus sind gemacht worden, und diese haben deutlich die grosse Bedeutung des Traumas für das Aufflammen latenter Bakterienherde dargelegt [1]).

Fälle aus der menschlichen Pathologie mit, im Anschluss zu Traumata gegen den Kopf, entstandenen infectiösen Cerebralerkrankungen.

Es wäre ja offenbar von grösster Bedeutung, um sich ein richtiges Urteil über den etiologischen Konnex bilden zu können, der möglicherweise zwischen dem Ausbruch der hier in Frage kommenden Cerebralerkrankungen und den traumatischen Einwirkungen, die längere oder kürzere Zeit vor dem Ausbruch der Krankheit vorhanden gewesen wären, besteht, eine möglichst grosse Menge von Fällen der erwähnten Beschaffenheit zur Untersuchung zu haben.

Ich habe indessen in der neueren Literatur nur vereinzelte derartige Fälle gefunden, und die Zusammenstellungen, die in der älteren Literatur vorhanden sind (v. BRUNS), dürften hier aus leicht zu erscheenden Ursachen nicht ganz zuverlässig sein und sollten als Beweismaterial lieber nicht angewandt werden.

Es ist klar, dass es in der Natur der Sache liegt, dass das Zusammentreffen von Momenten, welches für das Zustandekommen von solchen Affectionen nötig ist, sich relativ selten geben wird; ebenso dass wenn eine Meningitis oder Encephalitis im Anschluss an einen kräftigeren Stoss auf den Kopf entsteht, es ja am häufigsten eintrifft, dass wenigstens die äussere Haut dabei über der geschlagenen Stelle mehr oder weniger lädiert wird. Die reinen Fälle, ich denke hier an solche, in welchem weder Läsion der Haut noch der Schleimhaut hervorgebracht wird, sind somit relativ selten, und diejenigen von ihnen, in welchen die erforderlichen Momente zu finden sind, damit ein infectiöser Process im Gehirn entstehen kann, sind natürlich noch seltener.

---

[1]) SCHNITZLER: Beitrag zur Kenntnis der latenten Mikroorganismen. Archiv f. Klin. Chr. 1899, p. 866.

Solche Fälle sind unter anderen von Hirtzd [1]), Freund [2]), Merner [3]), von mir [4]) und von v. Hofmann [5]) publiziert worden, obgleich dieser letzgenannte, dessen Ansicht ich oben ausführlich referiert habe, nur zugiebt, dass man teoretisch genommen sich denken kann, dass ein Trauma auf den Kopf eine gewisse Bedeutung bei der Entstehung einer infectiösen Hirnaffection haben kann. Der von Hirtzd beschriebene Fall betrifft einen früher gesunden, 21 jährigen Mann, der sich einige Schläge auf den Kopf zugezogen hatte, wodurch eine Gehirnerschütterung hervorgerufen wurde. Läsion der Haut konnte nicht entdeckt werden, noch konnte eine Fractur diagnosticiert werden. Binnen einiger Tage waren die Symptome der Gehirnerschütterung verschwunden. Einen Monat später wurde der Mann trepaniert; ein subcorticaler Abscess von der Grösse einer Nuss wird im Gehirn entdeckt. Auch bei der Operation kann keine Spur von Hautläsion noch Fractur entdeckt werden. Der von Freund beschriebene Fall, wo wahrscheinlich eine spinale Meningitis sich nach einem Trauma im Rücken entwickelt, ist nicht weniger interessant als der oben erwähnte. Ich sehe mich hier nicht veranlasst denselben zu referieren ebenso wenig wie das Mernersche, wie die von v. Hofmann zusammengestellten Fälle, sondern weise ich den interessierten Leser auf Freunds, Merners und von Hofmanns eigene Schilderungen hin. Meine Fälle sind in grösster Kürze folgende:

Fall I.

Am 18. October 1888 wurde ein jüngerer Mann vermittelst einer Keule auf die rechte Seite des Hinterkopfes geschlagen. Bewusstlos fiel er zu Boden; wie lange die Bewusstlosigkeit gedauert, konnte er nicht angeben. Nach dem Erwachen kam es mehrmals zum Erbrechen. Denselben Tag gegen Abend begab er sich nach der chirurgischen Klinik. Der Gang war taumelnd, Erbrechen, keine Blutung weder aus der Nase noch aus den Ohren. Puls 84. 19. October Morgens. Der allgemeine Zustand sehr erschöpft. Starker Schwindel. Puls 60. Temperatur 37,4 C. *Keine Spur äusserer Gewalt ist nachzuweisen.* Am 20. October. Der allgemeine Zustand wie am vorhergehenden Tage. Am Abend. Puls 79, Temperatur 39 C. In der Nacht ein Krampfanfall; darauf Verwirrtsein. Genickstarre; allgemeine Muskelcontractionen. Exitus Nachts den 22. October. Klinische Diagnose: *Hämorrhagia cerebri post traumam. Meningitis acuta.*

---

[1]) Hirtzd, E. Bull. de la Soc. med. des hôpit. Paris $^{29}/_{7}$ 1899.
[2]) Freund, G. P. Monatschr. f. Unfallheilk. N:o 3, 1894.
[3]) Merner, l. c.
[4]) Ehrnrooth. Deutsche Zeitschr. f. Nerven Heilk. Bd. XX 1901.
[5]) von Hofmann, E. Wiener Med. Woch. Schr. 1888.

Bei vorgenommener forensischer Section war keine Spur äusserer Gewalt zu entdecken. Das innere Ohr, sowie die umgebenden Knochen waren normal.

Sectionsdiagnose: Meningitis cerebrospinalis.

Das von Professor HOMÉN abgegebene gerichtsärztliche Gutachten lautete in der Hauptsache folgendermassen: Es lag eine Infectionskrankheit, hervorgerufen von einem früher, vom Trauma unabhängig, in den Körper aufgenommenen Krankheitsgift, vor. Da aber die Erfahrung gezeigt, dass ungünstige äussere Verhältnisse den Ausbruch einer Infectionskrankheit befördern können, konnte die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass der Schlag, den der Mann auf den Hinterkopf erhalten hat, einigermassen den Ausbruch der hier vorliegenden Krankheit befördert hatte.

Ich will in Bezug auf das eben Referierte hinzufügen, dass dieses der einzige Fall von Cerebrospinalmeningitis war, der während des erwähnten Jahres in Helsingfors vorkam.

Fall II.

23 jähriger Arbeiter. Wird Ende October 1899 während der Arbeit von einer Bohle, die ihm von einer Höhe von ca. $^1/_2$ Meter auf die rechte Seite des Kopfes fiel, getroffen. Der Stoss verursachte nur das Gefühl schnell vorübergehenden Schwindels; keine Hautwunde, auch keine Blutung weder aus Nase, Mund noch Ohren. Arbeitet noch $1^1/_2$ Woche weiter. Nach Verlauf der angegebenen Zeit fängt er an Kopfweh, meistens an der Stirn und der rechten Seite des Scheitels, zu leiden an, es stellt sich starker Schmerz im linken Schenkel ein, wo binnen Kurzem sich eine Phlegmone zeigt, die einige Zeit darauf incidirt wird. Während drei Wochen Eiterguss. Das linke Bein wird ungefähr gleichzeitig mit dem Eintreten der Schmerzen steif. Fängt in der Neujahrszeit 1900 an, gewisse Schwierigkeit zu verspüren, Gegenstände mit der linken Hand zu ergreifen, findet die Beweglichkeit der Gelenke des linken Armes verringert und den ganzen Arm schwächer. Das Bein ist immer noch steif; beim Versuch zu gehen, schleppt der linke Fuss nach. Er wird plötzlich im Februar, ohne Vorempfindung, von Krampf, mit Zuckungen in den Fingern der linken Hand beginnend, befallen. Er verliert das Bewusstsein einige Minuten danach. Gelinde Krämpfe, ohne Verlust des Bewusstseins, kamen später einige Male vor. Am 5. März 1900 findet sich der Mann in der medicinischen Klinik zu Helsingfors ein, wo ich als Assistent Gelegenheit hatte, ihn zu beobachten. Als wir die Behandlung übernahmen, konnte er schon seit 3—4 Wochen nicht mehr gehen. Er wurde zeitweise von Kopfschmerzen geplagt; dann und wann Erbrechen.

Empfindlich gegen Druck gleich rechts von der Mittellinie und die Biauricularebene. Die Grenzen der Papillen vielleicht nicht recht scharf. Die Sensibilität für Schmerzempfindungen auf der ganzen linken Seite herabgesetzt. Die Sehnenreflexe auf derselben Seite vielleicht etwas gesteigert. Die linke Hälfte des Gesichts leicht paretisch. Der linke arm und dasselbe Bein paretisch. Die Körpertemperatur variirend, 36—38° C. Puls c:a 80.

Der Mann wurde zur Operation in die chirurgische Abteilung übersandt. Am 22. März wurde zur Trepanation geschritten. Keine Narbe der Haut nach der verübten Gewalt war zu sehen; bei der Untersuchung des aufgeschlagenen Knochenlappens über der rechten motorischen Region war auch keine Läsion oder irgend welche Spuren einer solchen an den Schädelknochen nachweisbar. Im Gehirn ca. 0,5 cm von der Oberfläche wurde in den obersten Teilen der Central-

windungen ein Abscess gefunden. Punction. Incision, wobei ca. 20 cm Eiter ausfliessen. Aus dem bei Punction mit steriler Spritze erhaltenen Eiter wächst Streptococcus pyogenes in Reincultur.

Unter meningitischen Symptomen und doppelseitiger Pneumonie trat am 31. Mai Exitus letalis ein. Bei der *Sektion* wurde eine purulente Meningitis nachgewiesen; und auf der rechten Seite in den obersten Theilen der Centralwindungen eine 3—4 cm messende Abscesshöhle. Beim Ausmeisseln des Mittelohrs auf beiden Seiten war nichts Abnormes zu finden. Gleichfalls nichts Abnormes in den Knochen des Cranium. In den Lungen bronchopneumonische Herde. Dazu wurde im obersten Lappen der rechten Lunge eine nussgrosse, mit glatten Wänden versehene bronchiektatische Höhle, in derselben Lunge Andeutungen zu bronchiektatischen Erweiterungen und in den Bronchien nur unbedeutend blutiger Schleim gefunden.

In dem hier ersterwähnten Falle möchte ich unbedingt den Ausbruch der Meningitis mit erwähntem Trauma in Causalzusammenhang bringen. In dem zweiten glaube ich dass vielleicht ein „locus minoris resistentiae" (Blutung) in der Rinde an der dem Trauma ausgesetzten Seite entstanden ist. An dieser lädirten Stelle sind wahrscheinlich Eiterbakterien — Streptokokken —, die wahrscheinlich von dem Suppurationsprocess im linken Schenkel in die Circulationsbahn übergetreten waren — so zu sagen — haften geblieben, haben sich weiter vermehrt und den Abscess verursacht. Die unbedeutende bronchiektatische Höhle dürfte zur Erklärung dieses Falles nicht in Frage kommen. Siehe näher in meinem Aufsatz in Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XX 1901.

Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Traumas für die Entstehung von infectiösen Cerebralerkrankungen.

Wie ich schon früher hervorgehoben habe, giebt es betreffs Osteomyeliten, subkutanen Fracturen, Nervendurchschnitten u. s. w. zahlreiche experimentelle Untersuchungen, die deutlich die grosse Bedeutung des Traumas als beförnderndes Moment bei der Entstehung lokaler infectiöser Processe bei vorhandenen patogenen Bakterien in den Circulationsbahnen dargelegt haben. Versuche, in der Absicht ausgeführt um zu erschliessen, inwiefern eine Läsion des Gehirns unter erwähnten Umständen zu einer lokalen Bakterien Ansiedelung prädisponiert, sind in der Literatur beschrieben, obgleich ihre Zahl äusserst gering ist und die Versuche teils mangelhaft, teils nicht ganz überzeugend und als solche im allgemeinen wenig beachtet sind.

Die ersten dürfte NETTER [1]) angestellt haben, der mit Pneumokokken (FRÄNKEL) an Kaninchen experimentirte. Nachdem er das Tier trepanirt und die Oberfläche der einen Hemisphäre mit dem Termokauter gebrannt, lädirte er die Aortenklappen und spritzte dann in die eine Pleurahöhle eine Pneumokokkencultur ein. Hier entstand u. A. eine „plaque rougeâtre, molle au niveau du point cauterisé. À la surface des deux hemisphères injections vasculaires et exsudation gris-jaunâtre“ [2]), mit Pneumokokken im Exsudat. Bei Pneumokokken Injection hat er Meningiten bei Tieren deren Gehirn früher nicht lädirt worden ist, nicht zu Stande gebracht. Die Bakterien verhalten sich hier ebenso wie in einer grossen Zahl von Fällen im Herzen. Trotz des Umstandes, dass diese Mikroorganismen im Blute kreisen, und somit auch das Herz passieren, bringen sie dort nicht immer Endocarditis zu Stande. Nach NETTER findet man somit nicht selten in der menschlichen Pathologie, dass Personen die an einer Hirnaffection leiden oder gelitten haben, eine pneumokokkenmeningitis erhalten. Das Gehirn ist in solchen Fällen gewöhnlich der Sitz von Blutungen, Erweichungsherden, Tumoren gewesen, es hat ein „lieu de moindre résistance“ geboten“.

Die übrigen Untersuchungen zu demselben Zweck, die ich in der Literatur angetroffen, stammen beide aus italienischer Quelle. Die Verfasser BERNABEO [3]) und ALESSI [4]) haben, im Anschluss an Traumata auf den Kopf, Suppurationsprocesse im Gehirn von Kaninchen zu Stande gebracht, wobei Gewalt — wie Entfernen von Gehirnteilen, Ligatur eines Gefässes oder mehrerer am Halse, subcutane Fracturen an den Schädelknochen, Commotio cerebri, schwächere Schläge auf den Kopf — zur Anwendung kamen. Die Bakterien wurden intravenös eingeführt. Diese Experimente sind jedoch sehr unvollständig und wenig überzeugend.

In Kürze will ich die Experimente CHRISTIANIS [5]) erwähnen, bei denen es sich gezeigt hat, dass das Durchschneiden des Halssympaticus bei Kaninchen, in welchen Bakterien intravenös eingespritzt worden sind, eine Bakterienlokalisation in den Meningen und im Gehirn befördert. Es ist dieselbe vasomotorische Paralyse, die, wie wir schon früher gesehen haben, die Entstehung

---

[1]) NETTER: De la méningite due au pneumocoque. Archives générales de méd. Paris 1887. Tome I p. 446.

[2]) Archives générales de médicine. 1887. Vol. I p. 447.

[3]) Cit. nach BAUMGARTEN, Jahres-Ber. 1896, p. 733.

[4]) La riforma Medica. 1896. N:o 20—21.

[5]) CHRISTIANI: Ref. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. 1898, p. 798.

einer lokalen Bakterienansiedelung begünstigt, die auch hier, das beförndernde Moment ausmachen müssen.

Die Absicht dieser Untersuchungen ist die, zu erforschen, ob ein Trauma, Schlag oder Stoss auf den Kopf eines Versuchstieres, das in septikämischen Zustande versetzt worden ist, die Entstehung einer Bakterienlokalisation im Gehirn oder in den Hirnhäuten befördert. Diese Frage ist wohl, wie oben hervorgehoben worden ist, von enigen Experimentatoren behandelt worden, aber in Betracht der grossen Bedeutung der Frage und der Unvollständigkeit der betreffenden Versuche, dürfte es nicht ohne Interesse sein, noch einmal diese Frage mehr systematisch zur Prüfung aufzunehmen.

Ausser einer Untersuchung im erwähnten Sinne habe ich mir ausserdem die Frage aufgestellt, inwiefern für die Entstehung des infectiösen Processes der Zeitpunkt des Traumas entweder vor, gleichzeitig mit oder nach der Infection des Versuchstieres bestimmend sei. Denn, auch praktisch genommen, ist dieser Umstand von nicht geringer Bedeutung, und ist, so viel ich weiss, früher nicht beachtet worden, wenigstens nicht betreffs des Nervensystems.

Die makroskopische Untersuchung des gewonnenen Materials, culturelle Untersuchungen und in der Mehrzahl der Fälle mikroskopische Untersuchungen haben den Ausschlag gegeben, ob bakterielle Infection vorhanden gewesen ist oder nicht. Ausschliesslich auf Grund des makroskopischen Bildes die richtige Diagnose zu stellen, ist in vielen Fällen nicht möglich, denn die Bakterien, die hier gebraucht worden sind, rufen, wie von früheren Experimentatoren hervorgehoben worden ist, oftmals bei den Kaninchen nur seröse Exsudation hervor, die in den Meningen leicht mit einem Ödem verwechselt werden könnte, das nicht durch eine lokale Infection hervorgerufen worden zu sein braucht, sondern das hier nur in Folge einer Gewalt hätte entstehen können, oder das einfach der Ausdruck der Septicaemi wäre.

Es ist klar, dass es nicht immer so leicht gewesen ist, besonders in Fällen wo Bakterien nicht angetroffen worden sind, sogar im Schnitt zu bestimmen, ob die Reizung, die hier stattgefunden hat, auf infectiösem Grunde hervorgerufen worden ist, oder ob dieselbe nur in Folge des Traumas als solches entstanden ist. Denn der Begriff Inflammation ist in dem centralen

Nervensystem schwerer als anderswo exakt zu bestimmen; wonach auch Ausdrücke wie Encephalitis und Myelitis bei weitem noch nicht klar und eindeutig sind.

Methodik.

Für die vorliegenden Untersuchungen sind c:a 300 Kaninchen gebraucht worden. Von diesen ist, wie aus den hier unten folgenden Tabellen hervorgeht, eine grosse Zahl nur inficirt worden, der Rest der in den Tabellen erwähnten sind sowohl inficirt als auch auf den Kopf geklopft worden. Da es von Gewicht war den Tieren in derselben Serie den Schlag oder die Schläge mit gleicher Kraft zuzufügen, konstruierte ich einen Hammer, der dieses ungefähr leistet. Er besteht aus einem Schaft, der winkelrecht ungefähr von der Mitte eines Metallrohrs ausgeht. In diesem Rohre befindet sich eine Messingsfeder, welche einen am unteren Ende glatten und runden Stöpsel umgiebt. Wenn der Stöpsel, der sowohl oben als auch unten das Rohr ein wenig überragt, nach oben gezogen wird, wird die Feder im Rohr zusammengepresst. Indem man eine mehr oder weniger steife Feder gebraucht, und sie in verschieden hohem Grade zusammenpresst, kann die Stärke des Schlages abgepasst werden.

Mittelst dieses Hammers sind die Tiere geklopft worden, bis sie deutliche Symptome cerebraler Reizung vorgezeigt haben. Im allgemeinen kann man sagen, dass die nachweisbaren Läsionen im Gehirn in einer grossen Zahl von Fällen, wo die Reizungssymptome dieselben gewesen sind, von sehr verschiedener Intensität gewesen sein können, und dass starke Reizungssymptome durchaus nicht immer mehr verbreiteten Hirnläsionen entsprachen als in Fällen beobachtet worden ist, wo die obenerwähnten Äusserungen ziemlich unbedeutend waren.

Von den 225 Tieren ungefähr, die ich geklopft habe sind nur 8 in Folge des Schlages an und für sich gestorben; 3 sind unmittelbar nach dem zugefügten Trauma gestorben, die übrigen einige oder mehrere Tage darauf. Es ist notwendig gewesen Läsionen der äusseren Haut unter der geklopften Stelle, zu vermeiden und in der grossen Mehrzahl der Fälle ist auch dies geglückt, dank dem Umstande, dass der Knopf des Hammers, der niederschlägt, rund ist. Ich habe natürlich hier im Referat meiner Experimente nur diejenigen Fälle in Betracht gezogen und genannt, in denen Läsion der äusseren Haut nicht nachgewiesen werden konnte.

Subcutane Fracturen des Schädels habe ich im allgemeinen zu vermeiden versucht und bei ungefähr $^2/_3$ der geklopften Tiere fehlten solche. Wenn der Kopf auf einer Unterlage fixiert wurde und ich mit der vollen Stärke des Hammers den Stöpsel hinunterfallen liess, ist so gut wie immer subcutane Fractur entstanden, dagegen weniger oft wenn der Kopf nicht fixiert war, und das Tier frei gehalten wurde. Ich habe hierbei dasselbe wie Tillmann [1]) konstatieren können, welcher angiebt, dass es bei Menschen der Fall ist, dass der Effect des Stosses d. h. die cerebralen Reizungssymptome grösser wird und das Bild des commotio cerebri deutlicher hervortritt und oft nach einer geringeren Zahl von Schlägen als wenn der Stoss den fixierten Kopf trifft.

Die Tiere sind auf der linken Seite im hinteren Teil des Kopfes entweder unmittelbar vordem oder nachdem sie infectirt wurden, geklopft oder auch eine bestimmte Anzahl von Tagen, 1—9 Tage vordem und 1—3 Tage nachdem die Infection geschehen ist. Die Bakterien, die bei diesen Versuchen gebraucht worden sind, sind streptococcus pyogenes, staphylococcus aureus, diplococcus pneumonie, bacterium coli und bacterium typhi. Sämtliche diese Bakterien ausser pneumococcus sind vom Professor Homén im Aufsatz N:o I dieser Publication beschrieben worden. Die Pneumokokken habe ich aus der Milz eines Kaninchens genommen, in welches intraperitonell rostfarbige Sputa eines in Folge crupöser Pneumoni in der Medicinischen Abteilung im October 1900 sich befindlichen Patienten eingespritzt worden ist. In Glycerin-Agar wächst sie in ausserordentlich kleinen glasartigen Kolonien, die an die Streptokokk-Colonien erinnern, obgleich sie weniger erhoben und viel durchsichtiger sind. Nach einigen Tagen nehmen die Colonien in dem erwähnten Nährmedium das Aussehn von leichten Flocken mit einem etwas dunkleren Mittelpunkt an. Von Organ in Bouillon umgesetzt entsteht im Brutofen innerhalb 24 Stunden eine deutliche Trübung der Bouillon mit einem etwas reichlicheren Niederschlag. Von 24 Stunden alten Glycerinagar Kulturen in Bouillon geimpft, entsteht erst an 3:ten Tage eine leichte Trübung. Gram +. In Deckglaspräparat von der Milz und Pericardialflüssigkeit oder Blut des Kaninchens, welches innerhalb 24 Stunden in Pneumokokksepticaemie gestorben, sind deutliche Kapselkokken vorhanden; sonst schwach lanzettförmige Diplokokken, häufig in recht langen Ketten.

Da es bei diesen Versuchen von Bedeutung gewesen ist, am liebsten Bakterien mit relativ geringer Virulens anzuwenden, habe ich es im allgemeinen

[1]) Zieglers Beiträge 1899. H. I, p. 8.

darauf abgesehen nicht allzu hastig tötende anzuwenden. Das Ideal der Bakterien wären natürlich für diese Experimente die gewesen, welche allein und für sich nicht im Stande gewesen wären das Kaninchen zu töten, jedoch zusammen mit einem infectionsbeförndernden Moment, in diesem Versuche Traumata, zu dem Virulensgrade entflammt wären, der für die Kaninchen tötlich gewesen wäre. Mit den individuellen Verschiedenheiten, glaube ich indessen, dass es auf recht grosse Schwierigkeiten gestossen hätte, Bakterien von der obenerwähnten Art zu finden. Vielleicht hätten sich die Versuche in gewissen Hinsichten interessanter gestaltet, wenn ich in derselben Weise wie Bezançon und Griffon [1]) die Tiere allmählich mit steigenden Dosen erst immunicirt hätte.

Anfangs injicirte ich die Bakterienculturen bei den betreffenden Versuchen in eine Ohrenvene, um dem Einwand jedoch zu entgehen, der gemacht werden könnte, nämlich dass die Kokken sich zuweilen unten der Ohrenhaut im Zellgewebe des Kopfes und hierdurch direkt durch Lymph- oder Blutgefässe in die Schädelhöhle eindringen, wählte ich vena saphena, welche an den Rückseite des Schenkels mit der grössten Leichtigkeit, nach einem kleinen Einschnitt der Haut, angetroffen werden konnte, und in welches Gefäss die Cultur später eingespritzt wurde.

Die Tiere sind nur, wenn sie in agone angetroffen sind, getötet worden, welches mittelst Chloroform geschah, wonach die Sektion unmittelbar vorgenommen wurde. Nur Tiere, die während der Nacht krepierten sind etwas länger, bis zum nächsten Morgen liegen geblieben, bevor sie obducirt worden sind; Tiere, die am Tage krepierten sind immer sofort obducirt worden. Kulturen sowohl aus dem Gehirn als auch aus den übrigen Organen sind angelegt worden.

Folgende Fixierungs- und Härtungsflussigkeiten sind gebraucht worden: 96 % Alkohol, 4 % Formalin, die von Carnoy — v. Gehuchten beschriebene Mischung von 6 Teilen absolutem Alkohol, 3 Teilen Chloroform und 1 Teil Eisessig, eine ausgezeichnete Fixierungsflüssigkeit, in welcher entweder das ganze Gehirn oder Teile desselben c:a 1—2 Stunden gelegen sind; Müllers Flüssigkeit und zuweilen Flemmings Lösung. Das Gehirn ist in üblicher Weise entweder in Paraffin, Fotoxylin oder Celloidin eingebettet worden. Ich habe letzthin auch die von Heidenhain [2]) angegebenen Schwefel-Kohlenstoff-Paraffin Einbettungsmetoden, in Fällen wo Markscheiden Färbung nicht in

[1]) Bézançon et Griffon. Étude expérimentale des arthrites à pneumocoques. Archives de méd. expérim. Bd. 11, p. 705, 1897.

[2]) Heidenhain: Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie. 1901.

Frage gekommen ist gebraucht. Heidenhain hat dieser seiner Methode Erfolg vorausgesagt. Er thut es mit recht. Die Schnitte (Frontalschnitt durch das ganze Gehirn) sind nach v. Gehuchtens [1]) Modification der Nisslschen Metode gefäbt worden. Zuweilen ist es zum Nachweis der Bakterien nötig gewesen den Schnitt stärker, als bei gewöhnlichen Nissl Präparen in Frage kommen darf, zu tingiren. Im allgemeinen konnten die Bakterien durch diese Metode nachgewiesen werden; zuweilen sind Gram-Weigert Präparate gemacht worden, wo die Resultate mit Metylenblau unsicher gewesen sind. Sonst sind Toluidinblau, v. Gieson, Hämatoxylin-Eosin, Heidenhains Eisenhämatoxylin, Weigerts Markscheiden Färbung und Marchi gebraucht worden, einige Mal Färbung in 1 % Saffranin Wasserlösung nach Fixirung in Flemmings Lösung.

Versuche.

I. Die Tiere nur geklopft.

Es ist natürlich zur Kenntniss des Effekts, den das Trauma an und für sich in diesen Experimenten hervorruft, notwendig gewesen, einige Versuche anzustellen, in welchen die Tiere mit so weit möglich derselben Stärke, die später bei den eigentlichen Versuchen in Anwendung kamen, gehlopft wurden. Dergleichen Versuche, wie ich sie oben referirt habe, sind hauptsächlich in der Absicht gemacht worden die anatomische Unterlage des Symptomkomplexes commotio cerebri zu studieren. Für ein solches Studium sind diese Experimente nicht abgesehen.

Die Wirkung der Gewalt, die auf den Kopf des Tieres ausgeübt wurde, ist in der Regel nicht grösser gewesen als dass sie dieselbe sehr gut überleben konnten, welches aus dem über diese Gewalt bereits erwähnten hervorgeht. Die für diese Untersuchungen bestimmten Kaninchen sind entweder unmittelbar nach dem zugefügten Schlage oder von einigen Stunden bis 1, 3, 5, 9, 12, 15, 19 Tagen nach dem das Klopfen vorgenommen worden ist, getötet. Das Gehirn ist in der obenerwähnten Weise erhärtet und gefärbt worden.

In fast sämtlichen diesen Versuchen, für welche in summa 20 Kaninchen gebraucht worden sind, ist die ersten fünf Tage nach dem Klopfen unter der getroffenen Stelle in dem subzutanem Zellgewebe, eine mehr oder weniger reichliche Sugillation angetroffen worden. Es hat sich hier und insbesondere aus den zahl-

[1]) v. Gehuchten: Anatomie du système nerveu de l'homme. Louvain 1900, p. 291.

reichen folgenden Fällen gezeigt, dass die genannte Blutinfiltration in dem Zellgewebe ziemlich schnell resorbirt wird, in einigen Fällen kann nach 4 bis 5 Tagen keine Blutung dort beobachtet werden, obgleich es anzunehmen ist, dass auch in diesen Fällen von Anfang an eine Sugillation vorhanden gewesen ist. In einer grossen Anzahl von Fällen ist im Schädel selbst unter der geschlagenen Stelle kaum irgend eine Spur der äusseren Gewalt vorhanden gewesen, in anderen Fällen ist die Diploe Substanz unter der erwähnten Stelle etwas blutunterlaufen.

Fälle von kaum merkbaren Fissuren entweder in der Lamina interna oder auch durch den ganzen Knochen gehend bis auf mehr verbreiteten Splitterfracturen und Impressionen, zuweilen Eindruch von Knochenfragmenten in Gehirn, sind in ungefähr $^1/_3$ der Fälle observiert worden.

Betreffs der endocraniellen Läsionen, die die äussere Gawalt zustande gebracht hat, verdienen in erster Reihe die Hyperämie und die Blutungen sowohl die epiduralen als auch die subduralen und die subpialen erwähnt zu werden. Diese Blutungen zind zuweilen der Art gewesen, dass sie nur mit dem Mikroskop entdeckt werden konnten. Sie sind besonders in der dem Schlage ausgesetzten Seite entstanden, ja nicht selten sind sie ausschliesslich in der erwähnten Seite lokalisirt gewesen und, näher angegeben, gewöhnlich in der Konvexität. Mehr oder weniger hochgradiger Blutfülle in den Piavenen hat noch die nächst folgenden Tage nach dem Klopfen beobachtet werden können, und ist dieselbe auch am deutlichsten an der schon genannten Stelle hervorgetreten. Der nähere Zeitpunkt, da diese Blutfülle verschwindet und während welcher die Blutungen in den Meningen resorbirt werden, kann nicht generell bestimmt werden. Doch kommt es mir vor, als ob die Injektion hier sowohl als auch im Gehirn, wo sie insbesondere in der Rinde unter der geschlagenen Stelle observirt wird, schon nach einigen Tagen kaum mehr beobachtet werden könnte. Jedoch verbleiben im Gehirn die perivaskulären Räume, in welchen einzelne Rundzellen bisweilen beobachtet worden sind, vielleicht etwas länger erweitert. Geringere Blutungen, capilläre Apoplexien, zuweilen sogar ziemlich verbreitete Blutextravasate sieht man gewöhnlich in der Rinde unter der geklopften Stelle; auch in der weissen Sutstanz, in den centralen Ganglien, in der Rinde auf der entgegengesetzten Seite, in den Hirnventrikeln und in ihren Wänden sind diese Blutungen vorgekommen. Spätapoplexien im BOLLINGERSCHEN [1]) Sinne habe ich in diesen bis 20

[1]) BOLLINGER: Ueber Traumatische Spätapoplexie. Festschrift RUDOLF VIRCHOW gewidmet zur Vollendung seines 70. Lebensjahres. Bd. II.

Tage alten Versuchen niemals gefunden. In vereinzelten Fällen sind kleinere in Trombosirung sich befindliche Gefässe observirt worden. Zuweilen habe ich geringere Blutungen sogar im verlängerten Mark und im obersten Teil des Rückenmarks, gewöhnlich zwischen den Meningen, gefunden. In Fällen wo Fraktur der Schädelknochen vorgekommen ist, sind oft verbreitete Blutungen sowohl in den Meningen als auch um Gehirn angetroffen worden.

Betreffs der rein nervösen anatomischen Läsionen, verursacht durch den Schlag auf den Kopf, habe ich schon hervorgehoben, dass meiner Ansicht nach irgend welche constante Ganglienzellalterationen kaum in Fällen, wo die Tiere nur eine kurze Zeit nach dem Schlage gelebt haben, vorhanden sind. Ich hege in Bezug auf diese Veränderungen dieselbe Auffassung wie Kirchgaesser [1]). Es scheint mir auch, als ob hier eine grössere Anzahl Ganglienzellen als gewöhnlich vorkommen würde, die etwas chromatolytisch zu sein scheinen, insofern, dass die Ausläufer der Zellen schlecht Farbe angenommen haben, dass diese zuweilen kaum verfolgt werden können, und dass auch in den Zellen selbst eine Rareficierung der Nisslschen Körper vorkommt. Jedoch kann in einer grossen Anzahl von Fällen kaum andere Veränderungen als ein Verschwinden, eine Zerbröckelung oder Abblasung der chromatophilen Elemente in den Ausläufern der Zellen beobachtet werden. Ingend welche bestimmte Veränderungen im Kern oder im Kernkörper habe ich nicht gefunden. Die eckige Form, die Kirchgaesser in einigen Fällen nachgewiesen zu haben geglaubt hat, habe ich nicht gefunden. Auch habe ich keine Veränderungen der Glia bei diesen nur geklopften Tieren, bei welchen weder Nekrosen zufolge ins Gehirn eingedrüchter Knochenfragmente noch Blutungen vorgekommen sind, gesehen. An diesen Stellen, wor Blutungen vorhanden waren, hat die Glia meistens ein etwas streifiges Aussehn angenommen, und ist allem Anschein nach, aufgequollen gewesen. Sie hat ihr zartes Aussehn verloren. In Übereinstimmung mit Bikeles, Schmaus, Kirchgaesser u. a. habe ich Alterationen in den Nervenfasern, die im Anschluss an das ofterwähnte Trauma entstanden sind, nachweisen können. Ich verfüge über sechs Fälle, wo die Tiere 9—19 Tage nach dem Klopfen getötet wurden, und wo sowohl im Marchi als auch im Weigert Präparat Alterationen sind nachgewiesen, insbesondere in den Tangentialfasern und in den tiefer in der Rinde liegenden Nervenbahnen, besonders unter der geklopften Stelle. Fraktur der Schädelknochen kam hier nicht vor. In einigen von diesen Fällen waren die Veränderungen ausserordentlich deutlich. Die Tangentialfasern waren etwas

[1]) L. c.

lateral von der Medianfissur im Schnitt durch die mittleren Teile des Gehirns im WEIGERT-Präparat stellenweise mehr, stellenweise weniger hochgradig varikös aufgeschwollen, einige dieser Fäder erinnerten stark an das Bild eines Spermatozo. Auch tiefer in der Rinde liegende Fasern waren in der oben erwähnten Weise, obgleich weniger hochgradig, verändert, sonst konnten im WEIGERT Präparat Alterationen nicht nachgewiesen werden. Im MARCHI-Präparat sah man sowohl hier als auch anderswo an verschiedenen Arten sogenannten Schollen. Auch bei den geklopften und Zugleich infektirten Tieren habe ich oftmals die genannten Alterationen gefunden.

Ich habe nicht beobachtet, dass die relativ wenig zahlreichen Experimentatoren, die sich mit dem Studium des Einflusses des Traumas aufs Gehirn in anatomischer Hinsicht beschäftigt haben, die oben beschriebenen Veränderungen in den Tangentialfasern und auch in den tiefer in der Rinde liegenden Nervenfasern hervorgehoben hätten. Solche Alterationen sind jedoch der Art dass sie vielleicht einigermassen zur Erklärung der Menge von cerebralen Erscheinungen, die man sich auf der Basis eines Traumas gegen den Kopf hat entwickeln sehen, von den leichtesten Amnesien bis auf die schwersten psychischen Störungen, die traumatischen Neurosen und bisweilen Epilepsi, beitragen können Atrophie der äusseren Rindenschicht, besonders der Tangentialfasern und ganglienzellen, hat u. a. KÖPPEN [1]) bei Menchen als Folgezustande nach Trauma enstehen sehen.

In den obenerwähnten 15 Fällen wo die Tiere nur geklopft worden sind, ist kein einziger Fall vorgekommen, wo eine infectiöse cerebrale Affection enstanden wäre. MARINESEO [2]), der ungefähr ebensolche Versuche ausgeführt hat wie diese, die sich aber auf das Rüchenmark bezogen haben, hat nur in einem Fall eine exsudative Meningitis in Versuchen wo er gegen der Wirbelsäule der Kaninchen ein Trauma appliziert hat, zustande bekommen.

II. Versuche mit Streptokokken.

Um eine Antwort auf die Fragen, die ich in dieser Arbeit aufgestellt habe, zu erhalten, ist es notwendig gewesen, eine möglichst grosse Anzahl von Tieren zu gebrauchen. Doch wäre es wünschenswert gewesen, besonders für einige der Serien, die ich hier beschreiben werde, über eine noch grössere

[1]) KÖPPEN: Ueber Gehirnveränderungen nach Trauma. Neurolog. Cbl. 1897. S. 965.

[2]) MARINESCO: Nature et traitement de la myelite aigue. Rapport du 13ième Congrès internat. 1900, Paris. Compt r. de la sect. de neurologie p. 354.

Anzahl von Tieren, als mir zu Gebote gestanden sind, zu verfügen. Zur grösseren Übersicht habe ich die Versuche und die Resultate, die sie gegeben haben, tabellarisch aufgestellt. Obgleich ich, um die Tabellen in der zweckmässigsten Weise zu ordnen, mich veranlasst sah, die Resultate in etwas koncentrirten Form und mit manchen Verkürzungen mitzuteilen, hoffe ich doch mit dieser Anordnung das Wesentlichste dargelegt zu haben, ebenso wie dass die Beschreibung der Versuche in dieser Form nur dazu beigetragen mehr übersichtlich und mit einander leichter vergleichbar zu machen.

Ich habe betreffs der Obduktionsresultate überhapt nur die Verhältnisse vom Kopf, vom Gehirn und von den Meningen beschrieben, obgleich ich bei der Sektion die übrigen Körperteile wohl beachtet habe. In diesen Versuchen, in denen die Bakterien intravenös eingespritzt worden sind, ist es natürlich, dass allgemeine septichämische Zeichen stark hervorgetreten sind. Blutgefüllte innerer Organe, Ecchymosen an den Lungen und auf das Herz, etwas Exsudation in der Pericardial- und der Peritonealhöhle, Peritoneum zuweilen injicirt, mehr oder weniger hochgradiger Enteritis, das sind septische Veränderungen, die oft beobachtet worden sind. In vielen von diesen Fällen ist es aber deutlich hervorgegangen, dass der infectiöse Processe hauptsächlich im Gehirn lokalisirt gewesen ist.

Die in den Tabellen vorkommenden Verkürzungen dürften ohne weitere Erklärungen verstanden werden. Mit dem zeichen + nach den Wörtern Gehirn, Blut, Leber u. s. w. habe ich andeuten wollen, dass die Bakterie, die in dem betreffenden Versuch gebraucht worden ist, in den von respectiven Organen angelegten Kulturen gewachsen ist. ++ bedeutet reichliche Vegetation. Das Zeichen — deutet an, dass die betreffenden Bakterien kulturell nicht nachgewiesen worden sind. Mit dem Worte Zellgewebe verstehe ich nur das unter der geklopften Stelle des Kopfes vorkommende subkutane Gewebe.

Eine 20—24 Stunden alte Streptokokken-Bouillonkultur ist in folgenden Versuche intravenös eingespritzt worden.

N:o	*Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres*	*Volym in cm³ der injicirten Kultur*	*Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection*	*Anzahl Tage nach Infect. gelebt*	*Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung*	*Resultat der Mikroskopischen Untersuchung*	*Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung*	*Bemerk.*
1	2200 2050	2,5 in die Ohrenvene	Gleichzeitig als inficirt.	7	Keine Sugillation unter der geklopften Stelle. Cranium unverletzt. Die Meningen ein wenig injicirt; Gehirnsubst. von gewöhnl. Blutgehalt. Darmschlingen mit einander zusammengeklebt vermittelst dünne eitrig fibrinöse Massen. Blut + Perit + Leber + Gehirn —	Nichts besonderes zu bemerken. Pia nebst Gehirnsubstanz von gewöhnl Blutgehalt; In der Pia befinden sich einzelne Leukocyten.	—	v. Gehuchten, Müller, Nissl. v. Gieson.
2	2050 1800	„	„	6	Peritonitis nicht vorhanden, übrigens wie voriger Fall. Blut — Leber —	Im subarachnoidalraum auf dem Basis befinden sich Einzelne Kokken; doch keine Spur von Meningitis.	—	D:o d:o
3	2200 2100	„	Nicht geklopft	2	Die Meningen leicht oedematöse.	Bakterien werden nicht gefunden; nichts besonderes zu bemerken.	—	v. Gehuchten Nissl. v. Gieson.
4	1700 1500	1,5	„	2	Wie voriger Fall	Wie voriger Fall.	—	D:o d:o
5	2800 2700	2,5	Gleichzeitig als inficirt.	2	Ziemlich reichlich blutig infiltr. Cellgewebe unter der geklopft. Stelle; eine ganz kleine Impression im link. Parietalknochen. Dura m. links sehr blutig infiltrirt. Pia sehr œdematöse, injicirt, besonders links, wo das exsudat in Pia von deutlich unklarem Aussehen ist. Gehirnsubstanz besonders links sehr bluterfüllt. Im Gehirn Einzelne kleine, Punktförmige Hämorrhagien. In den Hirnventrikeln ziemlich reichlich seropurulent. etwas blutgemischtes Exsudat. Am basis cranii etwas subdurale Blutansammlung. Gehirn + Milz + Leber + Blut +	Pia in geringerem Grade kleincellig infiltrirt, deutligst um den Gefässen. Kleinere Blutungen hier und da, links reichlicher. Einzelne Kokken in Pia. In grosser Menge werden in deutliche Ketten liegende Kokken in den Ventrikeln gefunden sowohl in dem hier aus rothen und weissen Blutkörpern bestehenden exsudat, in grosser Menge im Ependym wie auch im plexus und telae chorioideae. Ein kleincellig infiltrirt. Parti, wo sich rothe Blutkörperchen befinden, wird im Dache der dritten Wentrikel gesehen, wo im Perivaskulärem Raum auf einem sich hier befindenden grösseren Vene reichlich Strept. u. Polynukleäre Leukocyten vorhandem sind. Die den Seitenwentr. am nächst. liegend. Hirnsubst. kleincellig infiltrirt, nicht Strept. enthaltend. Die Ependymzellen körnerich und geschwollen, in und zwichen denselben Strept. die auch in den hier befintl. Leukocyten vorkommen. Ganglienzellen meistens geschwollen in feinkörn. Chromatolyse.	Meningitis	D:o d:o

6	1800 1750	1,5 in die Ohrenvene	Gleichzeitig als inficirt.	2	Zellgewebe unter der geklopft. Stelle blutig infiltr. Schädelknochen unverletzt. Durch der straff Gespannt. Dura wird graue Flüssigkeit besonders links der Mittellinie über der geklopften Stelle sichtbar. Pia besonders links grauweiss, injicirt. Gehirnsubst. von rosarother Farbe. Gehirn + Blut + Milz + Leber +	In den zarten Hirnhäuten besonders links, wo kleine Blutungen vorhanden sind, zahlreiche in Ketten liegende Kokken, welche längs die von der Oberfläche in das Gehirn gehende Gefässe in den ännssersten Teilen der bedeutl. ausgeweiterten Perivaskulären Räumen gefunden werden. Die genannten Partien nur wenig kleinzellig infiltr. In den Ventrikeln, wie auch in und zwischen den körnigen gequollenen Ependymzellen werden Kokken gefunden, die schlechter gefärbt, als diejenigen in den Meningen gefunden. sind Gefässe, besonders im Rindenlager links, blutvoll.	Meningitis.	Müller v. Gehuchten, Weigert; Nissl Tolouidinblau.
7	1700 1600	„	„	2	Resultat ganz derselbe wie im vorig. Fall.	Pia reichlich kleinzellig infiltrirt, mit zahlreichen Kokken. Begindende feinkörnige chromatolyse, deutligst in den grossen Pyramidzellen vortretend.	Meningitis.	In agone getödtet. Stücke vom Gehirn in akohol von 96% Müller; eisenhämatoxylin. Biondi-Heidenhain; Nissl, v. Gieson; Weigert, v. Gehuchten.
8	1850 1550	„	Nur inficirt.	2	Meningen etwas oedematöse. Blutgehalt im Gehirn etwas vermehrt. Allgem. septische Sympt. Vom Gehirn wächst ein ganz kleines Stäbchen.	Strept. werden nicht gefunden Leichte chromotolyse, deutligst in den grossen Pyramidzellen vortretend, wo hier und da nur andeutung der chromatophil. Elementen in den Ausläufern der Zellen gesehen wird. Zahlreiche Zellen mit zwei gut ausgebildet. Kernen; bis 3 Nucleolen aufzuweisen.	—	Müller, Nissl, v. Gieson. Weigert.
9	1550 1300	„	Gleichzeitig als inficirt.	3	Wie N:o 6.	Strept. reichlich im subarachnoidalraum und in Pia, besonders im Septum zwischen den Hemisphären. Etwas Leukocyteneinwandrung in Pia. Gefässe sehr gefüllt, pericellulären Räume erweitert, Gefässwänden etw. zelliginfiltr. In der Pia, besonders links etwas Blutansamlung, Strept. werden nicht im Hirnsubst. gefunden. Ependymzellen unklar, geschwollen, einzelne Strept. in d. Ventrikelwänden.	Meningitis.	v. Gehuchten, Hämatoxylin, Nissl.
10	1600 1415	„	„	6	Keine Sugill. Cranium unverletzt. Meningen leicht œdematöse, links etwas mehr injicirt, übrigens nichts besonders. Ecchymosen an Lungen und Herz.	Gefässe etwas bluterfüllt, die perivaskulären Räume etw. erweitert. Ubrigens nichts besonders.	—	D:o d:o

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
11	1350 1200	1,5 in die Ohrenvene.	Gleichzeitig als inficirt.	4	Gehirn — Blut — Milz + Leber + Sugill. im Zellgewebe. Lamina interna unter der geklopft. Stelle fracturirt. Nur grösseres Blutvollheit links in Meningen und Gehirn zu erwähnen. Blut + Zellgewebe + Leber + (einzelne).	Nichts zu bemerken.	—	D:o d:o
12	2050 1700	1,2 in die Ohrenvene.	Nur inficirt.	5	Grössere Blutfülle links in Meningen und Gehirn. Blut + Zellgewebe + Leber + (einzelne).	Nichts besonders.	—	v. Gehuchten, Nissl. Hämatoxylin.
13	1500	„	„	Gesund geworden.	— — — — — — — — — — —	— — — — — — — — — — — —	—	D:o d:o
14	1950 1700	„	Gleichzeitig als inficirt.	5	Keine Sugillation. Cranium unverletzt. Durch der straff gespannten dura wird längs fissura pallii und links unter der geklopft. Stelle ein graugelbliches exsudat gesehen, welch. etw. blutig infiltr. ist. Hirnsubst. ziemlich reichlich blutpunktirt. Blut + Milz + Leber +	Zahlreiche Strept. im Subarachnoidalraum und im Pia, in welcher etwas Rundzellen, die oftmals Strept. enthalten, vorkommen. Übrigens auch wie n:o 6	Meningitis.	In agone getödtet. v. Gehuchten Nissl. Hämatoxylin.
15	1700 1450	„	Nur inficirt.	4	Vom Gehirn und Meningen nichts zubemerken. Innere Organe sehr blutgefüllt.	Nichts besonderes zu bemerken.	—	v. Gehuchten, Nissl. v. Gieson.
16	1500	„	„	Gesund geworden.	— — — — — — — — — — —	— — — — — — — — — — — —	—	— —
17	1800 1550	„	Gleichzeitig als inficirt.	5	Etwas sugillation. Cranium unverletzt. Piavenen links bedeutlich mehr bluterfüllt als rechts. Meningen leicht œdematöse. Kleinere punktförmige	Strept. sind nicht mit Sicherkeit erweisbar. Hier und da in Pia und Hirnventr. Bildungen, die sehr degenerirte Kokken gleichen. In Pia Stelweise am Hirnkonvexität besonders um den	?	v. Gehuchten, 10 % Formalin. Nissl. v. Gieson. Gram-Weigert.

					Blutungen links von fissura pallii im Rindensubst. der mittleren Teilen des Gehirns. Leber + Blut + Milz + Gehirn + (2 colonien).	Gefässen hier und da einzelne Leukocyten. Ependymzellen bedeutlich geschwollen, Struktur undeutlich. Kleinere Blutungen in der Rinde besonders links, auch in Pia hier und da Blutextravasate.		
18	1850 1800	1,2 in die Ohrenvene.	Gleichzeitig als inficirt.	1	Blutung im Zellgewebe; eine Splitterfractur mit leicht im Gehirn eingedruckten Knochensplittern. Eine kleinere epidurale Blutansammlung unter dieser Stelle. Dura straff gespannt. Durch derselben wird besonders links der Mittellinie graues blutiges Exsudat gesehen. Piavenen links sehr blutgefüllt. Hirnrinde unter der geklopft. Stelle von graurödlicher Farbe, sich von der Umgebung scharf abzeichnend. Gehirn links + (sehr reichlich.) + Leber + Miltz + (einzelne) Blut + (reichlich) Gehirn rechts + (wenig) Zellgewebe + (einzelne) Perit. +	Besonders links unter der geklopften Stelle, sehr reichlich. Strept. sowohl in Pia wie in der Rinde, bis zu der weissen Subst. Hier und da in den genannten Partien mehr oder weniger verbreitete Blutungen. Polynukleäre Leukocyten auch dort vorhanden, doch in geringer Zahl. Sowohl Glia-als Ganglienzellen, in diesem Teile ganz zerfallen, fast garnicht Farbe nehmend. In den Ventrikeln, plex chorioideœ und in d. Ependym Strept. doch nicht besonders reichlich. Sonst werden im Gehirn keine Strept. gefunden.	Meningoencephalitis.	v. Gehuchten, Nissl, Hämatoxylin.
19	1700 1650	„	Nur inficirt.	2	Allgemeine septische symptome. Gehirn — Blut +	Nichts besonderes.		v. Gehuchten. Nissl, Eisenhämatoxylin, v. Gieson.
20	2250 2150	„	„	1	Allgemeine septische symptome. Gehirn — Blut +	Nichts besonderes.	—	v. Gehuchten, Nissl, Hämatoxylin.
21	2350 2150	„	Gleichzeitig als inficirt.	2	Geringe Blutung im Zellgewebe. Cranium unverletzt. Dura straff gespannt; durch dieselbe wird besonders links und rund herum der fissura pallii grauweisses exsudatansammlung gesehen. Reichlich Oedem vorhanden; Pia besonders links sehr injicirt. Gehirnsubst reichlich blutpunctirt. Gehirn + Blut + Leber + Milz +	Zalreiche Strept, besonders im Subarachnoidalraum, wie auch in Pia, wo besonders links kleinere Blutungen vorkommen. Polynukleäre Leukocyten recht zahlreich vorhanden, einzelne mononukleäre, besonders links von der Mittellinie. Besonders deutlich wird gesehen, wie Strept. und Rundzellen längs der Pia Einwölbungen von der Oberfläche durch fissura transvasa in den Ventrikeln einkommen, da doch nur in geringerem Grade inflammatorische Processen vorkommen. Im Hirnsubst. werden keine Strept. gefunden.	Meningitis.	v. Gehuchten, Nissl. v. Gieson.
22	2350 2050	„	Nur inficirt.	5	Ziemlich reichlich Oedem in der Pia. Pia leicht injicirt.	Degenerirte einzelne Kokken werden in Pia gefunden, wie auch einzelne Leukocyten.	?	D:o d:o
23	2050 1750	„	Gleichzeitig als inficirt.	2	Reichl. sugill. Infraktion d. geklopft. Knochen. Dura unter der fract. Stelle stark blutig. mit ein blicht eitriges Exsudat bedecht. Pia auch links	Im Schnitten der vorderen und mittleren Teilen des Gehirns sind die weichen Hirnhinnen sehr geschwollen, reichlich mit Rundzellen gestreut und besonders links mit rothen Blut-	Meningoencephalitis.	v. Gehuchten, Nissl, Eisenhämatoxylin, v. Gieson.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches. beim Sterben des Tiers	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung.	Bemerk.
					sehr injicirt und in höherem Grade œdematöse als rechts. Hirnsubst. sehr blutpunktirt, von mehr als gewöhnlich weichen Konsistenz. Beim Schneiden zeigt sich die Rinde unter der fracturirten Stelle von gelbröthlicher Farbe, sehr geschwollen, beinache doppelt dicker als an der rechten Seite. Uber d. klein Hirn und medulla oblongata eine geringere subdurale Blutung. Herz + Blut + Lunge — Milz +	körperchen und mit einer sehr grossen Menge in Ketten liegenden Kokken. Genannte Hinnen in den hinteren Teilen des Gehirns und über d. kleinen Hirn nur in geringerem Grade kleinzellig infiltrirt, mit Kokken. In den mittleren Teilen des Gehirns (unter d. fractur. Knochen) wird ein fast ungefärbtes (Nissl), mit der Basis gegen die Oberfläche sich bisz. Seit. Ventr. streck. Partie, wo stark gefärbte Teile vorkommen, welche bei starker Vergrösserung sich als eine Unzahl von Kokken zeigt, meistens um und in den mit Leukocyten gestreuten Gefässcheiden liegend, und in den erweiterten perivaskulären Räumen und in den Kapillären, dabei ganz und gar dessen Lumina erfüllend. Hier und da in diesem Parti sowohl mehr als weniger verbreitete Blutextravasate, wo auch Kokken und Rundzellen, doch in geringerem Grade vorkommen. Ganglie-und Gliazellen hier fast ganz und gar zerstört, stellweise Andeutungen (Schatten) zu denselben, oft mit Kokken bestreut. Ohne scharfen Grenz geht diese nekrotische Partie in den grenzenden über, und kann hier verschiedene Stadien der chromotolytischen Processe wohl gefolgt werden. Das Ependym stark geschwollen. In den Ventrikeln nur in geringerem Grade weisse und rothe Blutkörperchen, Zellfragmente und Kokken.		
24	1900 1700	1,5 in die Ohrenvene.	Gleichzeitig als inficirt.	2	Zellgewebe bedeutlich œdematöse, blutig infiltrirt. Lamina interna fracturirt. Dura links sehr röthlich œdematöse, deutlich eitrig infiltrirt. Unter d. selben ein reichlich seropurulentes Exsudat. Pia, besonders links stark injicirt. Rinde von rosarother Farbe, links in derselben, un-	Sehr reichlich in Ketten liegende Kokken im Subarachnoidalraum und in Pia, wovon sie längs d. Gefässen ins Gehirn dräugen, sich doch exakt zu d. Gefässcheiden haltend. Kleinzellige Infiltration in den genannten Teilen. Kleinere Blutungen in Pia und im Subarachnoidalraum an jeder Seite der Mittellinie. In den Ventrikeln zahlreiche Kokken auch in d.	Meningoencephalitis. Ependymitis.	v. Gehuchten, 10 % formal. Nissl. v. Gieson. Biondi-Heidenhain.

					ter der geklopft. Stelle eine kleine Blutpunkte erscheinend. Gewebe in der Umgebung von etwas gelblicher Farbe. Rinde links ziemlich succulent. Gehirn + Blut + Zellgewebe — Leber — Perit. —	sehr erquollenen etw. infiltr. Ventrikelwänden. Ependymzellen bedeutlich vermehrt, zwischen diese einzelne Kokken sich meist, zu den in der Nähe der Ventrikel höhle befindende Bezirke. Bei einschneiden in den mittl. Teilen des Gehirns wird in d. Rinde links von der Mittellinie ein necrotisches, mit Kokken reichl. gestreutes Partie, von gleicher Art als in 2 und 23 beschrieben gefunden.		
25	1800 1350	1,2 in die Ohrenvene.	Nür inficirt.	16	Vom Gehirn nichts besonders.	Nichts besonders.	–	— —
26	2200 2050	„	Gleizeitig als inficirt.	1	Ein Stück von Margo supra orbitalis sin. losgerissen. Zeimlich verbreitet subcutane Blutung links um der geklopft. Stelle. Cranium sonst intact. In den Meningen ziemlich reichl. Exsudat, mehr an der linken Seite, wo die Piavenen sehr injicirt sind. Eine verbreitete Blutung subdural um der verlängerten Mark. Hirnsubst. ziemlich stark blutpunktirt. Links der Mittellinie im Schnitt durch die mittleren Partien des Gehirns im Grenzlager zwischen Rinde und Marksubstanz, ein etwas mehr als Stecknadelnkopf grosses gelbröthliches, sich scharf von der Umgebung abzeichn. Partie. Blase sehr ausgespannt. Gehirn + Blut + Milz +	Das mikroskopische Bild dem in N:o 24 beschriebene sehr gleich, doch mit der Unterschied, dass d. inflammat. Process. hier geringere Fortschritte gemacht hat. Im Gehirn werden Kokken nicht anders als in dem zwischen der Marksubst. und den mittl. Teilen des Gehirns beschriebene Partie, das von demselben Aussehen, als früher beschriebene ähnliche necrotische Stellen im Gehirnsubstanz, ist, aufzuweisen.	Meningoencephalitis.	v. Gehuchten, Nissl. v. Gieson. in Agone getödtet.
27	2000 1400	„	9 Tage vor der Infect.	8	Keine Sugillation im Zellgewebe. Meningen etwas ödematöse, übrigens nichts besonders. Gehirn — Blut —	Nichts darauf deutend, dass hier ein Inflammatorischer Processus vorgekommen sei. Starke Chromatolyse in der Ganglienzellen; hier und da Vacuolen. Strept. nicht gefunden.	—	4 Tage nach dem klopfen lebende. Das Tier wiegt bei Zeit der Infect. 1850 gr. In agone getödtet v. Gehuchten, Nissl. v. Gieson.
28	1950 1550	„	„	7	Wie voriger Fall.	Beinahe wie im vorigen Fall.	—	—
29	1950 1700	„	„	2	Zellgewebe unter der geklopft. Stelle etwas blutig infiltrirt. Hirnhinnen deutlich ödematöse; Piavenen etwas injicirt. Gehirnsubst. hier und da	Gefässe in der Rinde blutvoll. In Meningen und um den Gefässwänden stellweise einzelne weisse Blutkörperchen. Bakterien werden nicht gefunden. In den Ventrikeln etwas Blutan-	—	—

N:o	*Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres*	*Volym in cm³ der injicirten Kultur*	*Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection*	*Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.*	*Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung*	*Resultat der Mikroskopischen Untersuchung*	*Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung*	*Bemerk.*
					blutpunktirt. Kulturen vom Gehirn nicht genommen.	samlung. Hier und da im Gehirnsubst. kleinere Blutextravasate, in resorbtion.		
30	2000 1700	1,2 in die Ohrenvene.	5 Tage vor der Infect.	6	Im Zellgewebe unter der geklopft. Stelle nur geringe Sugillation. Eine kaum merkbare Impression etw. links der Mittellinie im Parietalknochen. Durch der Dura wird besonders um der fissura pallii und links unter der Impressionsstelle ziemlich reichlich. graues Oedem gesehen. Piavenen besonders links sehr injicirt, Gehirnsubst. ziemlich reichlich blutpunktirt. Hirnrinde unter der eingedruckten Stelle von rothgelblich. Farbe. Harn eitrig; Schleimhaut der Blase sehr injicirt Gehirn + (einzelne) Harn + +	Pia etwas verdickt, hier und da gequollen, besonders um den Gefässen; mehr oder weniger kleinzellig infiltrirt, an verschieden. Stellen kelinere Blutungen. Gefässe im Gehirnsubstanz meist. straff gefüllt, mit einzelne Leukocyten in den erweiterten perivaskulären Räumen. Bei enschneiden durch die vorderen Teilen des Gehirns sieht man links von der Mittellinie in der Rinde ein helleres (Nissl. Gieson) Partie, welches kleinzellig infiltrirt, ist wo Ganglienzellen fast ganz verschwunden sind, und Blutextravasat vorhanden ist. Gliagewebe gequollen, sehr gefärbt mit bedeutlich vermehrt. Kernen. In diesem reichlich vascularicirt. Partie sind die peeriadventiellen Gefässcheiden bedeutlich verdickt. Einzelne grössere körnige Zellen hier vorhanden. In manchen von diesen wie auch in den Leukocyten und frei zwishen den Zellen einzelne, sehr an Kokken gleichende körnchen u. a. in diploform, wahrscheinlich degenerierte Bakterien	Meningo encephalitis.	Sublimat. v. Gehuchten. Nissl. v. Gieson In Gram-Weigert präparat werden kokken nichtgefunden. Biond-Heidenhain.
31	2500 2000	„	„	8	Keine Sugillation. Im linken Parietalknochen eine geringere Impression. Meningen im geringerem Grade œdematöse u. injicirt. Hirnsubst. leicht blutpunctirt Gehirn —	Bakterien werden nicht gefunden, Pia und d. subpiale Gewebe unter der eingedrückten Stelle etw. verdickt und mehr als gewöhnlich kernführend.	—	v. Gieson, Nissl.
32	2200 1900	„	3 Tage von der Infect.	5	Zellgewebe unter der geklopft Stelle œdematöse und blutig infiltrirt. Cranium unverletzt. Unter d. Dura in reichl. Menge seropurulentes Exsudat. Piavenen sehr injicirt, an bei-	Dura in frischem Zustande untersucht (Eosinglycerin) Eiterhöperchen in Menge. Pia, ventrikelwände, plexus chorioideus reichl. kleinzellig infiltrirt, mit viel. Kokken. In hohem Grade wird bemerkt wie Kokken an d. Oberfläche	—	

					der Seite gleich. Graue Subst. von stark röthlicher Farbe. In d. Temporallobe an beider Seite punktformige Hämorrhagien. Gehirn +	des Gehirns in Pia und subarachnoidalraum bedeutlich besser erhalten sind, rund, gutgefärbt, oft in Ketten, von ungefähr d. selb. Grösse, dagegen in d. Ventrikelwänden sehr degenerirt, oft schwer als Kokken zu erkennen.		
33	2000 1650	1,2 in die Ohrenvene.	3 Tage vor der Infect.	4	Geringe Sugillation im Zellgewebe. Cranium unverletzt. Piavenen mässig injicirt. Milz gross, Perit. feucht glänzend, injicirt. Blutungen in d. Bauchmuskulatur. Gehirn — Blut +	Kleinere Blutungen in Pia; einzelne Leukocyten hier und in den Gefässcheiden und im Hirnsubstantz. Kokken nicht gefunden.	—	— —
34	2400 2050	„	1 Tag vor der Infect.	9	Cranium unverletzt, vom Gehirn nichts zu bemerken. Gehirn –	Nichts zu bemerken.	—	96 % Alcohol.
35	2300 1700	„	„	10	Cranium unverletzt Meningen leicht ædematöse, injicirt. Hirnsubst etw. blutpunktirt. Rechseitige Pneumonie. Blut + Gehirn +	Kokken nicht gefunden. Pia u. d. subpiale Gewebe leicht verdickt, hier und da einzelne Leukocyten. Gefässcheiden im allgemein. mehr als gewöhnl. kernführend Etw. Blutpigment wird in Pia gefunden. Ganglienzellen sehr chromatolytisch	—	Nissl. Hämatoxylin.
36	2100 1900	„	Gleichzeitig als inficirt.	2	Reichlich Sugillation im Zellgewebe. Cranium unverletzt. In Pia reichlich Oedem vorhanden. Piavenen über d. ganze Gehirn straff gefüllt. Hirnsubst. sehr blutvoll. Gehirn +	Kleinere Blutungen in Pia an der geklopft. Seite. Kokken sind. massenhaft in d. kleinzellig infiltrirte Pia aufzuweisen.	Meningitis.	v. Gehuchten, Nissl.
37	1950 1850	„	„	3	Fast wie voriger Fall, hier doch deutlich seropurulent. Exsudat unter d. Dura. Gehirn + + Blut +	Links in d. oberflächligsten Teilen der Rinde, nebst d. Mittellinie in den Mittl. Teilen d. Gehirns, Blutungen, die sich bis zur Oberfläche strecken. Gliagewebe hier sehr geschwollen, in Gieson Präp. von rötherer Farbe als gewöhnlich. Einzelne Leukocyten und Kokken werden hier gesehen. Gut gefärbte Kokken in d. Pia; Pia etwas kleinzellig infiltrirt.	Meningoencephalitis.	v. Gehuchten, Nissl. v. Gieson.
38	3100 2550	„	„	4	Zellgewebe in geringerem Grade blutig infiltrirt. Cranium intakt. In Pia graues Oedem. Piavenen straff gefüllt, gleich an beider Seite. Hirnsubst. sehr blutvoll. Gehirn + Blut + Milz +	Pia kleinzellig infiltrirt, mit gut gefärbten Strept. kleinere Blutung in derselben links von der Medianfurche (Schnitt durch die mittl. Teilen des Gehirns) Gefässe im Gehirn straff gefüllt mit erweiterten perivaskulären Räumen. Ganglien- und Gliazellen im genannten Schnitt bedeutlich gequollen, einzelne im ganzen Zerfall.	Meningitis.	Abort d. Tag nach der Infect. Gewicht 2750 v. Gehuchten. Nissl. Hämatoxylin.
39	2400 2000	„	Nur inficiert.	6	Pia leicht ædematöse; übrigens nichts besonders. Gehirn —	Nichts zu bemerken.	—	96 % Alcohol, Sublimat.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches, beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
40	1800 1650	1,2 in die Ohrenvene	Nur inficirt	4	Wie voriger Fall. Gehirn + (einzelne).	Wie voriger Fall.	—	v. Gehuchten
41	1750 1650	„	„	7	Vom Gebirn nichts zu bemerken. Gehirn (Einzelne).	Nicht mikroskopirt.	—	— —
42	1800 1600	„	Einen Tag nach der Infect.	2	Zellgewebe blutig infiltrirt, Cranium unverletzt. Pia sehr œdematöse, Piavenen besonders an der linken Seite reichlich injicirt. Rinde links unter d. geklopft. Stelle von mehr als gewöhnlich röthlicher Farbe. Verlängerte Mark reichl. blutpunktirt Gehirn + Blut +	In Pia zahlreiche gutgefärbte Strept. und etwas Leukocytenansammlung. Gefässe in der Rinde und auch im Hirnsubst. auch besonders in medulla obl. straff gefüllt mit erweiterten perivaskulären Räumen. Manche von diesen Gefässen reichlich weisse Blutkörperchen sowohl in den Gefässwänden wie auch in den perivaskulären Räumen enthaltend. Einzelne Kokken werden in diesen Gefässscheiden gesehen. Hier und da in Pia und im Subarachnoidalraum Blutungen.	Meningitis	96 % Alcohol. Nissl. v. Gieson
43	2450 1950	„	1 Tag nach der Infekt.	11	Cranium intakt. Vom Gehirn nichts besonderes zu bemerken. Gehirn —	Nichts zu bemerken.	—	v. Gehuchten
44	1400 1250	„	„	5	Zellgewebe oedematöse und blutig infiltrirt. Meningen leicht oedematöse. Piavenen mehr als gewöhnlich bluterfüllt.	Kokken nicht gefunden. Eine kleinere Blutung links in d. Rinde unter der geklopft Stelle. Gefässe blutvoll.	—	In agone getödtet. v. Gehuchten.
45	1450 1300	„	Nur inficirt	2	Nichts zu bemerken. Gehirn —	Kokken werden nicht gefunden. Nichts zu bemerken.	—	96 % Alcohol.
46	2100 2050	„	„	3	Wie voriger Fall.	Wie voriger Fall.	—	D:o D:o
47	1950 1650	„	3 Tage nach der Infect.	7	Zellgewebe blutig infiltrirt. Cranium intakt. Piavenen links mehr als gewöhnlich gefüllt. Pia leicht oedematöse. Übrigens vom Gehirn nichts zu bemerken. (Gehirn + 24 Stunden nach dem Tode obducirt).	Nicht mikroskopirt.	—	— —
48	2300	1,0 in der Ohrenvene	5 Tage vor der Infect.	Genesen	— — — — — — — — — —	— — — — — — — — — — — — —	—	— —

49	2600 2000	1,0 in die Ohrenvene	5 Tage vor der Infect.	9	Keine Spur nach dem Klopfen. Pia etwas oedematöse, leicht injicirt. Sonst nichts zu bemerken. Gehirn + Leber + Blut + (Überall einzelne).	Kokken nicht gefunden. Hier und da in Pia einzelne Leukocyten. Gefässe in d. Rinde recht straff gefüllt, einzelne Leukocyten hier und da in den Gefässwänden und in den perivaskulären Räumen.	—	96 % Alcohol
50	2500	„	„	Bleibt am Leben	— — — — — — — — — — —	— — — — — — — — — — — — —	—	— —
51	1750	„	„	Bleibt am Leben	— — — — — — — — — — —	— — — — — — — — — — — — —	—	— —
52	2450 1700	„	„	9	Im Zellgewebe nichts zu sehen. Eine kleinere Splitterfraktur links im Parietalknochen. Pia leicht oedematöse links injicirt, besonders unter d. frakturierten Partie, wo der Hirnsubst. von grüngelblicher Farbe und eingedruckt ist. Bei durchschneiden von d. genannten Partie ist die ganze Rinde von gelbröttlicher Farbe sich scharf von umgebenden Teilen abgrenzend. Gehirn — Blut — Leber —	Kokken werden nicht gefunden. Etwas links an der, durch die mittleren Teilen des Gehirns befindenden Schnittfläche, ein leicht eingezogenes, etwas kleinzellig infiltrirtes Partie, sich von d. Oberfläche bis z. Seitenventrikel streckend. Ganglienzellen in dies. Partie ganz zerstört. (v. Gieson) von d. kernreichen subpialen Gewebe ausgehende reichlich kernführende Strahlen, die dies. Bezirk durchzogen. D. perivaskuläre Gewebe auch verdicht. Zahlreiche rothe Blutkörperchen, teilweise zerfallend, werden hier gesehen auch einzelne Leukocyten. Pia über dieser Stelle etwas kleinzellig infiltrirt. In den Ventrikeln Blutansammlung, Pigment und einzelne Leukocyten.	Cicatrix cerebri	v. Gehuchten Nissl. v. Gieson
53	2450 1950	„	3 Tage vor der Infect.	10	Cranium intakt. Vom Gehirn nichts besonderes. Rechtseitige Pneumonie. Lunge — Milz + Gehirn — Blut — Zellgewebe —	Strept. nicht gefunden. In Marchi Präp. deutliche Degeneration in der äusseren wie auch besonders in d. inneren link. Kapsel. In der med. obl. u in d. gekreutzten Pyramiden reichlich degenerierte Fädschen.	—	Müller 96 % Alcohol Marchi Weigert v. Gieson. Nissl.
54	1700 1250	„	„	11	Cranium intakt; Gehirn fast wie im vorigen Falle. Pneumonie in beiden Lungen. Blut — Zellgewebe — Lunge — Blut —	Nichts besonderes zu bemerken.	—	Müller 96 % Alcohol.
55	2000 1800	„	„	2	Sugillation im Zellgewebe. Cranium intakt. In den Meningen ziemlich reichl. Oedem. vorhanden. Piavenen, besonders links straff gefüllt. Hirnsubst. reichlich blutpunktirt. Gehirn + Blut + Milz +	In Pia d. etwas kleinzellig infiltrirt ist, gleich an beider Seite, werden hier und da kleinere Blutungen gesehen, und links von der Mittellinie liegend frei in einer Blutansammlung, wie auch in den sich hier befindenden recht einzelnen Leukocyten, wohl gefärbte Kokken. Unten im Septum ein Gefäss, das ganz voll mit Kokken und einige Leukocyten ist.	Meningitis	Alcohol 96 % Nissl. v. Gieson.

No	Gewicht beim Anfang des Versuches. beim Sterben des Tieres	Volum in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
56	2600 2000	1,0 in die Ohrenvene	3 Tage vor der Infect.	10	Im Zellgewebe nichts besonderes. Eine kleinere Impression d. linken Parietalknochen. Dura stellweise leicht eitrig infiltrirt, unter derselben auch ein unklares Exsudat. Piavenen besonders links straff gefüllt, Gehirnsubst. reichlich blutpunktirt. Rechtseitige Pneumonie. Lunge + (3 Kolonien) Blut + Leber + (beide einzelne) Gehirn —	Pia etwas verdickt, in derselben, besonders um den erweiterten Gefässen und reichl. an der linken Seite, wo Blutungen vorkommen, einzelne polynukleäre Leukocyten, degenerierten Kokken enthaltend. Einzelne Kokken werden auch hier und da in Pia und unmittelbar links von der Medianfissur angetroffen. In d. äussersten Teil d. Rinde ein erweitertes, perivaskuläres Raum, wo einzelne, sehr degenerierte Kokken gefunden werden. Ependymzellen sehr gequollen, körnig und mit ziemlich undeutl. Konturen. Einzelne Leukocyten werden hier gefunden und wenige an Kokken gleichende Bildungen.	Meningitis	Alcohol 96 % Nissl. v. Gieson.
57	1600 1400	„	1 Tag vor der Infect.	1	Reichl. Blutung im Zellgewebe. Infraktion d. hinter. Partie d. Stirnknochens in der Mittellinie. Etwas epidurale Blutansammlung. Die Meningen succulent, Venen an beider Seite straff gefüllt; Hirnsubst. reichl. blutpunktirt. Über med. obl. eine kleinere epidurale Blutansammlung. Im Pericardialhöhle eine geringere Menge seropurulent. Exsudat. Gehirn + Blut + Milz + Leber +	Deutliche Strept. werden in Pia und im subarachn. Raum gefunden, wo hier und da kleinere Blutungen sich befinden; polynukleäre Leukocyten, doch nicht besonders zahlreich vorhanden, in d. genannten Partien.	Meningitis	v. Gehuchten. Nissl. v. Gieson. In agone getödtet.
58	1300 1150	„	„	1	Sugillation im Zellgewebe; linke Stirnknocken medial von d. Orbita frakturirt. Reichl. Inject. der Dura unter dieser Stelle, reichl. Oedem, Piavenen straff gefüllt. In d. Rinde unter d. fract. Knochen eine rothgelbliche, etwas gequollene Partie, sich scharf von umgebenden Teilen abzeichnend. In d. link. Temporallobe zwei stärker blutpunctirte Stellen,	An d. geklopft. Seite in d. Frontallobe lateral von d. Seiten Ventr. ein mit rothen und weissen Blutkörpershcen recht stark infiltrirte Partie, wo zahlreiche Kokken gefunden werden; meist um d. hier sehr erweiterten und zellig infiltr. Gefässcheiden. Diese Partie, d. sich fast zur Oberfläche streckt, ist beinahe ganz ohne Ganglienzellen. In Pia einzelne Rundzellen und Kokken. Ependymzellen sehr trübe, gequollen; in den Ventrikeln etw. Exsudat.	Meningo encephalitis	v. Gehuchten. Nissl. v. Gieson.

				um welchen d. Hirnsubst. eine gelbröthliche Farbe besitzt. Gehirn + Blut + Leber +	Strept werden hier gefunden. Gliagewebe in d. oben beschreib. Herde gequollen und mehr als gewöhnlich gefärbt.		
59	1800	1,0 in die Ohrenvene	1 Tag vor der Infect.	Bleibt am Leben	— — — — — — — — — — —	— — — — — — — — — — — —	—	—
60	2000 1400	„	1 Tag nach der Infect.	28	Vom Gehirn nichts zu bemerken. Strept. Kakeksi. Gehirn —	Nichts besonderes.	—	— —
61	2600 2100	„	„	16	Nichts besonderes. Gehirn —	Nichts besonderes.	—	— —
62	1800 1600	„	„	6	Zellgewebe oedematöse, blutig infiltrirt, hinterer Teil d. Stirnknochens fracturirt und ein kleineres losgerissenes Stückchen gegen d. Gehirn gedruckt. Dura und Pia besonders links injicirt, oedematöse. In vorder und Seitenteilen d. linken Frontallobe in d. Rinde ein eingedrückt. grüngelblich., erbsengrosses Partie, die auf d. Schnittfläche eine bandartiges, rothgelbes Aussehen hat. D. Rindenlager hier gequollen bedeutlich dicker als rechts. Gehirn + Zellgewebe + Milz + Lunge + Leber — Linkseitige Pneumonie.	Pia kleinzellig infiltrirt mit einzelnen Kokken. In d. makroskopisch beschrieben. nekrotischen Stelle werden zahlreiche rothe Blutkörperchen gesehen, von welchen viele in Zerfall sind, auch Rundzellen hier und da vorhanden, teilweise mit Kokken gestreut. Glia deutlich gequollen, vermehrt an dieser Stelle.	Meningoencephalitis	96 % Alcohol v. Gieson. Nissl.
63	1950 1600	„	„	10	Cranium intakt. In Pia wenig eitrig Exsudat, Piavenen blüterfüllt. Gehirnsubst. etwas blutpunctirt. Linkseitige Pneumonie. Gehirn — Leber +	In d. vorderen Teilen des Gehirns ist Pia und d. subpiale Gewebe um d. Median Furche etw. verdickt und besonders um d. straff gefüllten Gefässen werden hier und da auswanderte Leukocyten gesehen. Einzelne Kokken auch in kurzen Ketten werden hier und da in Pia gesehen, reichl. an d. Hirnbasis. In d. Ventrikeln etw. Exsudat und einzelne Kokken.	Meningitis	96 % Alcohol v. Gieson. Nissl.
64	1750 1500	„	„	4	Zellgewebe unbedeutl. injicirt. Lamina externa intakt. vielleicht an d. interna links von d. Mittellinie im Parietalknochen eine Fissur. Epidurale Blutansammlung sich über einen grossen Teil d. linken Hemisphäre streckend. Hier und da durch d. Dura deutliche Eiterfäden zu sehen, besonders unter d. geklopft. Stelle. Dura unter d. geklopft. Stelle festgewachsen mit unterlieg. Gewebe, so dass bei wegnehmen derselben	Unzählige Strept. findet man in d. Meningen und in d. äusseren Teilen d. Konvexität d. Gehirns, jedoch am reichlisten in d. schon makroskopisch beschrieb; gelbrothen, geschwollenen Bezirke. Pia besonders unter d. geklopften Stelle kleinzellig infiltrirt, in Pia vereinzelte kleine Blutungen. In d. Gefässen reichlich rothe u. weisse Blutkörperchen; einige Gefässe trombosiert. Gefässwände sehr infiltrirt, so auch die von d. Oberfläche in d. Hirnsubst. eindringenden mit erweiterten perivaskulären Räumen, mit Kokken und Klein-	Meningoencephalitis	In agone getödtet. Müller Marchi v. Gehuchten v. Gieson Nissl. Eisen hämatoxylin. Gram-Weigert.

N:o	*Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres*	*Volym in cm³ der injicirten Kultur*	*Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection*	*Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.*	*Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung*	*Resultat der Mikroskopischen Untersuchung*	*Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung*	*Bemerk.*
					Teile d. Rinde folgen. Pia reichl. injic. besonders links. Rinde unter dieser Stelle von gelbröthlich. Farbe, succulent, fast doppelt dicker als an der selben Stelle rechts. Gehirnsubst. sehr bluterfüllt. Gehirn + Blut — Leber — Zellgewebe +, einzelne Colonien.	zellen vollgestrent. Hier und da in d. Rinde und auch tiefer im Gehirn einzelne Leukocyten. Die gelbrothe gequollene Bezirke links von d. Mittellinie besteht von einer nekrobiotischen Partie mit gequollenen, homogenen Zellen, Fragmente von Ganglien- und Gliazellen und Blutpigment. Diese Bezirke ist ziemlich scharf abgegränzt von umgebenden Teilen durch eine Partie, wo die Gliafäden stark gequollen sind, Maschen im Glianetz enger, ziemlich reichlich mit Kernen gestreut und mit einzelnen Fibroblasten. In d. genannten Bezirke kommen Kokken in Unzahl vor, und halten sie sich meist um den Gefässwänden, und auch in den erweiterten pericellulären Räumen, nicht in den Ganglienzellen. In d. Ventrikeln besonders in der linken, bis welcher ebenbeschriebene Bezirke sich streckt, reichl. Exsudat; Ependymzellen sehr gequollen, zwischen ihren werden einzelne Leukocyten. In Präp. von Marchi und Weigert durch den hinteren Teilen des Gehirns wird an d. linken Seite tangential und tiefer liegende Fäden degeneriert. Auch werden Schollen ind. weissen Subst. angetroffen.		
65	2050 1950	1,₀ in die Ohrenvene	Gleichzeitig als infect.	2	Geringe Sugill. im Zellgewebe. Cranium intakt. Eine kleinere Epidurale Blutung links unter d. geklopft. Stelle. Durch d. Dura, d. prall gespannt ist, wird ein reichl. trübes Exsudat gesehen, besonders links von d. Mittellinie und um derselben. Pia sehr injicirt. Gehirnsubst. reichl. blutpunktirt, d. graue Subst. links von rosarother Farbe. Gehirn + besonders reichlich. Zellgewebe — Blut + Leber +	Strept und kleinzellige infiltr. in d. Pia.	Meningitis	In agone getödtet v. Gehuchten. Nissl. Hämatoxylin.

66	2400 2100	1,0 in die Ohrenvene	Gleichzeitig als infect.	2	Zieml. reichl. Blutung in d. Unterhautszellgewebe. Eine kleinere Impress. des linken Parietalknochens. Etwas epidurale Blutansammlung unter dieser Stelle. Übrigens wie im vorigem Falle. Gehirn + reichlich; Leber + Blut + c:a 25 Colonien.	Kleinere Blutungen in Pia links. Ein Unzahl von Strept. wird in d. Meningen gesehen, in d. subpialen Gewebe und obgleich wenig in d. oberen Lagern d. Rinde, dort in d. Gefässcheiden und Gefässen vorkommend, manchmal in d. pericellulären Räumen. Etwas kleinzellige Infiltr. in Pia, im Septa und längs die von d. Pia eindringenden Gefässcheiden. Einzelne rothe Blutkörperchen und Strept. in d. ventrikeln und dessen Wände.	Meningitis	v. Gehuchten Nissl. Hämatoxylin.
67	2150 1900	„	„	3	Nur geringe Sugill. im Zellgewebe. Cranium unverletzt. Gehirn wie in N:o 65 Rechtseitige Pneumonie. Gehirn + (reichlich) Zellgewebe + (recht reichlich) Blut + (einzelne) Leber +	Stellweise in Pia und in d. Rinde geringere Blutextravasate. Gefässe prallgefüllt. Strept. nicht besonders reichlich in Pia und d. subpialen Gewebe und längs sept. median. Etwas kleinzellige Infiltr. in d. genannten Teilen. In d. Ventr. recht zahlreiche degenerierte Kokken. Kleinzellig. infiltr. im Plex. chorioid. und d. Ventrikelwänden, wo die Zellen sehr gequollen und feinkörnig sind.	Meningitis	D:o D:o
68	1800 1650	„	„	3	Nur geringe Sugill. im Zellgewebe. Cranium intakt. Dura straff gespannt, durch d. selben sieht man um d. Medianfurche und links ein blutiges seropurulentes Exsudat. Unter d. geklopft. Stelle in d. Rinde eine gelbröthlich. Partie, sich zieml. scharf von d. Umgebung abzeichnend. c:a $^1/_2$ cm. in Länge messend, sich durch d. ganze Rindenlager streckend, d. hier bedeutlich gequollen ist. D. weisse Subst. hier unter auch etwas blutig infiltrirt Gehirnsubst. und Piavenen straff bluterfüllt.	In Pia u. subpialen Gewebe kleinzellige Infiltr. und reichl. Strept In d. Ventr. und dessen Wände Strept. die nicht so deutlich wie im Pia zu sehen sind. In d. hinteren und mittl. Teilen des Gehirns links von fissura pallii in d. Rinde eine Menge sehr erweiterte Blutgefässe und grössere und kleinere Blutextravasate. Um diesen und d. Gefässwänden ist die Glia sehr gequollen, vielleicht reichl. als gewöhnlich mit Kernen gestreut. Im Grenzenlager zwischen d. weissen und grauen Subst. eine etw. kleinzellig infiltr. Partie, wo Strept. in Menge gesehen werden. Auch in d. nächst grenzend. Teile d. weissen Subst. kleinere Blutungen. In Marchi Präp. durch d. hint. Teilen d. Gehirns einzelne Blutungen, einzelne körnchenzellen und Schollen.	Meningo-encephalitis	v. Gehuchten Nissl. Müller Marchi v. Gieson.
69	1900 1700	„	„	1	Zellgewebe sehr infiltr. Margo supra orbit. sin. fracturirt. (Fractur sich nicht zur Cranialhöhle streckend.) Meningen sehr oedematöse, Piavenen, besonders links straff blutgefüllt. Gehirnsubst. reichl. blutpunctirt. Gehirn + (besonders reichl.) Blut + Milz + Leber +	Zahlreiche Strept. im Subarachnoidalraum und in Pia, d. etwas zellig infiltr. ist. In d. obersten Teilen d. Rinde hier und da in d. Gefässcheiden, in welchen Leukocyten oft gesehen werden, Kokken; ähnliche werden in gering. Zahl in d. Ventr. gefunden. Beginnende chromatolyse in d. Ganglienzellen, in manchen nur eine feine Körnigheit über d.	Meningitis	In agone getödtet. v. Gehuchten. Nissl.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches: beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
						ganzen. Zelle, in anderen schon partielle Defect d. chromatophil. Elemente.		
70	1900 1650	1,0 in die Ohrenvene	Nur infect.	3	Pia etwas oedematöse, leicht injicirt, Hirnsubst. blutpunct. Blut + Milz + Gehirn — Im Pericardialraum trübe Flüssigkeit.	Einzelne Kokken in der Pia, oft in den hier sehr selten vorkommenden Leukocyten liegend.	?	v. Gehuchten, Müller, Nissl. Eisenhämatolin v. Gieson, Weigert
71	1600 1450	„	„	1	Gehirn wie im vorigem Falle. Gehirn + (3 à 4 Colonien) Blut + Milz +	Einzelne Kokken, recht undeutl. in Nissl. Präp. nicht in Gram-Weigert Präp. gefunden, im Septum zwischen beiden Hämisfären, und in d. Ventrikeln. Leukocyten nicht gefunden.	—	— —
72	1950 1600	„	„	8	Pia leicht oedematöse, übrigens nichts zu bemerken. Gehirn — Milz + Blut +	Nichts zu bemerken.	—	96 % Alcohol Nissl.
73	1500 1250	„	„	4	Wie voriger Fall. Blut + (Von Gehirn keine Kulturen)	Wie voriger Fall.	—	— —
74	2250 1950	„	„	4	Wie voriger Fall. Gehirn — Blut + (einzelne).	Kokken nicht gefunden. In der Pia und hier und da in d. Gefässwänden im Gehirn einzelne Leukocyten.	—	— —
75	1900 1750	„	5 Tage vor d. Infect.	5	Cranium intakt.; Pia leicht oedematöse, übrigens nichts zu bemerken. Gehirn + (4 Colonien) Milz + Blut +	In der Pia einzelne kleinere Blutungen. Blutgefässe im allgemein recht prallgefüllt, übrigens nichts zu bemerken.	—	4 % Formalin Nissl.
76	1700 1550	„	„	5	Cranium intakt, keine Sugill. Dura prall gespannt, durch d. selben sieht man ziemlich reichl. blutgemischt. Oedem. Gehirn + + Blut + Leber +	In der Pia etwas kleinzellig. Infiltration besonders um d. Septum med. wo zahlreiche Strept. vorhanden sind; übrigens Gefässe prall gefüllt, kleinere Blutungen an verschiedenen Stellen.	Meningitis	D:o D:o
77	2000 1750	„	„	3	Zellgewebe gewöhnlich. Im linken Parietalknochen eine kleinere Fissur. Dura um d. fract. Stelle sehr adhärent. Piavenen vielleicht mehr als gewöhnlich gefüllt, Pia leicht oedematöse; Hirnsubst. leicht blutpunctirt. Peritonitis + Gehirn — Leber —	Kokken nicht gefunden, auch keine Spur von Entzündung. Unter d. Pia links von d. Mittellinie kleinere in Resorbtion sich befindende Blutungen.	—	D:o D:o
78	1600 1400	„	„	7	Cranium intakt. Pia vielleicht etwas oedematöse, übrigens nichts zu bemerken. Gehirn — Milz + Blut +	Wie voriger Fall.	—	D:o D:o

79	1850 1650	1,0 in die Ohrenvene	3 Tage vor d. Infect.	2	Etwas Blutung im Zellgewebe. Cranium intakt. Dura zieml. prall gespannt. Durch d. selben sieht man reichl. blutgemischtes trübes Flüssigkeit, besonders unter d. geklopft. Stelle, wo d. Pia lebhaft injicirt ist. Rechts v. d. Mittellinie, im Seitenteil d. Occipit Lobe in d. Rinde eine mehr als Stecknadelnkopf. grosse succulent. rothgelbl. Partie. Gehirn + Leber +	D. Stecknadelkopf grosse Partie ist ein. mit Strept. reichl. gestreut. Herde, in welch. die Zellen fast gar nicht Farbe genommen haben (Nissl. v. Gieson) Rothe Blutkörperchen und etwas Rundzellen besonders in und um hier befindlich. Blutgefässe, von welchen manche trombosirt sind. Diese nekrobiotische Bezirke streckt sich von d. Oberfläche fast durch d. ganze Rindenlager. Pia über d. Bezirke mit Kokken gestreut, in d. Gefässscheide in ein. von d. Oberfläche hierher eindringend, Gefäss, zahlreiche Kokken. In d. Pia übrigens nur einzelne Strept. und geringe kleinzellige Infiltr.	Meningo-encephalitis	Nissl. v. Gieson. v. Gehuchten.
80	1600 1400	„	„	5	Zellgewebe blutig und etwas eitrig infiltr. Im linken Parietalknochen eine sternformige Splitterfractur mit einer kleineren Knochensplitter in d. Hirnsubst. Knochen Rändern und Dura eitrig infiltr. Ziemlich reichlich, blutige, etwas eitrige Flüssigkeit unter d. Dura. Pia besonders links sehr injicirt. Im Gehirn unter d. fract. Partie eine grubenformige Vertiefung. Rinde hierunter bei durchschneiden von gelbröthlich. succulent. Aussehen. Gehirn + Leber + Blut + (in allen Röhren sehr reichlich)	In Weigert präp. durch d. vorderen Theilen d. Gehirns ist Tangential- und übr. Fäden gut erhalten, gleich an beiden Seiten. Etwas länger nach hinten sind diese Fäden in d. Rinde links an d. Konvexität ganz verschwunden. In Gieson präp. (Die fract. Partie) ist Pia und d. subpiale Gewebe sehr verdickt, und sieht man von dem subpialen Gewebe zieml. gequollene Gliastreifen in d. Rinde drängen; die perivaskulären Glia — Gewebe hier sehr verdickt. Im subaradinoidalraum und Pia zieml. reichl. kleinzellige Infiltr. und zahlreiche Kokken. Übrigens in d. Rinde unter d. geklopft Stelle eine Herde, von ungefähr d. selbe Aussehen wie im vorigem Falle.	„	4 % Eormal. Müller. Nissl. v. Gieson. Weigert.
81	1700 1600	„	„	3	Im Zellgewebe etwas eitrige, blutige Flüssigkeit. Knochen hier unter bloss. Cranium intakt. Dura prall gespannt, unter d. selben ein seropurulentes Exsudat. Piavenen besonders links injicirt. Gehirnsubst. zieml. reichl. blutpunctirt. Gehirn + Leber +	Zahlreiche Strept. in d. ein wenig kleinzellig infiltr. Pia, von dort längs d. Gefässscheiden ein Stück im Gehirn eindringend, sich doch zur Gefässscheiden haltend, reichlichst links unter d. geklopften Stelle. Kerntheilungsfiguren nicht zu sehen.	Meningitis	In agone getödtet Fleming. 4 % Formal. Saffranin. Nissl. v. Gieson.
82	1650 1350	„	1 Tag vor d. Infect.	4	Zellgewebe reichl. blutig infiltr. Eine tiefe Impress. von d. Grösse einer Bohne am linken Parietalknochen. Eine kleinere Menge Blut sowohl epidural als subdural um dieser Stelle des Gehirns, wo eine Grubenformige Vertiefung gesehen wird. Pia etwas oedematöse, Piavenen links pral] gefüllt. Rinde unter der	Etwas Blutungen in und unter d. Pia links von d. Mittellinie. Gefässe recht prall gefüllt. Inflammatorische Zeichen kommen nicht vor. Bakterien werden nicht angetroffen.	—	4 % Formalin. Nissl.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens in Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
					fract. Stelle von etwas gelblich. Farbe. Gehirn — Blut + Leber + (in beiden einzelne Colonien). Rechtseitige Pneumonie.			
83	1400 1300	1,0 in die Ohrenvene	1 Tag vor d. Infect.	1	Zellgewebe zieml. reichl. blutig infiltr. Im Cranium etwas hinter d. linke Auge eine Infraction. Unter d. fract. Partie einige Blutgerinnseln. Pia links sehr injicirt, oedematöse, Rinde bei Durchschnitt unter d. fract. Stelle straff bluterfüllt, etwas gequollen. Gehirn + Blut + Leber +	In d. Pia, besonders in d. gegen Arachnoidea lieg. Teil. zahlreiche Strept; etwas kleinzellig. Einlagerung. In den Ventrikeln ziemlich einzelne Kokken.	Meningitis	v. Gehuchten. Nissl.
84	1550 1400	„	„	4	Zellgewebe normal. Im linken Parietalknochen eine Fissur. Pia oedematöse, injicirt. Unter d. geklopft. Stelle ein etwas mehr als erbsengross. grüngelbl. Flecken, d. bei durchschneiden der Rinde sich als ein. gelbl. blutig. Partie zeigt. Gehirn — Blut + (einzelne) Leber + (einzelne).	Pia etwas kleinzellig infiltrirt, dicker als normal, mit einzelne degenerierte Kokken, solche werden auch in d. gelbl. nekrotischen Partie links in d. Rinde gesehen. Im plexus chorioid. werden einzelne sehr degenerierte Kokken gesehen. In d. Ventrikel reichl. Pigment und Fragmente von Blutkörperchen; einzelne Leukocyten; Körnchenzellen in d. nekrotisch. Partie.	Meningitis	4 % Formal. Fleming. Nissl.
85	1800 1600	„	„	5	Subperiostal unter d. geklopft. Stelle etwas Blut. Cranium intakt. Etwas Oedem. in d. Pia. Am Gehirn unter d. geklopft. Stelle ein Stecknadelkopfgross. grüngelb. Flecken. d. bei einschneiden sich als ein. nur in d. äusserst. Lagern d. Rinde sichtbare grüngelbe, weiche Abschnitte, zeigt.	Kokken nicht gefunden. Keine inflammatorische Zeichen.	—	4 % Formal. Nissl.
86	1600 1300	„	Am selben Tage als Infect.	7	Cranium intakt. Vom Meningen und Gehirn nichts zu bemerken.	Nicht mikroskopirt.	—	— —
87	1350 1250	„	Gleichzeitig als infect.	2	Zellgewebe etwas blutig infiltr. Cranium intakt. Dura prall gespannt, durch d. selben sieht man unter d. geklopft. Stelle und längs d. sept. med. eitrig blutige Flüssigkeit. Bei	Zieml. reichl. kleinzellige Infiltr. und zahlreiche Kokken werden hier gesehen. Auch in d. Ventr., obgleich einzelne, Strept. Ependymzellen körnig, gequollen. Kerntheilungsfiguren nicht angetroffen.	Meningitis	In agone getödtet. Fleming. v. Gehuchten, Saffranin. Eisen hämatoxylin. Nissl.

					wegprep. d. Dura folgt unter d. geklopft. Stelle Teile von Hirnsubst. In d. Pia übrigens reichl. oedem. und starke Inject. besonders links. Rinde links v. d. Mittellinie unter d. geklopft. Stelle straff blutgefüllt, gequollen. Gehirn + reichl. Blut + (einzelne) Leber +			
88	1600 1500	1,0 in die Ohrenvene	Gleichzeitig als infect.	1	Von ungefähr. gleich. Aussehen als vorig. Exsudat in d. Pia doch mehr seröse als im vorig. Falle. Gehirn + Blut + Milz + Leber + Perit +	Etw. kleinzellig. infiltr. in d. Pia und kleinere blutextravasate. Strept. in Menge. Kerntheilungsfiguren nicht angetroffen.	Meningitis	Gleich naah dem Tode obduciert. Fleming v. Gehuchten. Saffranin. Nissl.
89	1650 1450	„	1 Tag nach d. Infect.	5	Sugillation im Zellgewebe. Schädel intakt. Meningen etwas oedematöse; Pia etwas injicirt. Gehirnsubst. leicht blutpunctirt. Gehirn — Leber + Blut + (3 Colonien).	Links in d. Pia kleinere Blutextravasate. Gefässe straff blutgefüllt Kokken nicht gefunden.	—	In agone getödtet 4 % Formal.
90	1300 1200	„	„	2	Wie im N:o 87. Blut — Leber — Gehirn + (sehr reichlich).	Wie im N:o 87. Wiegert Prep. Tangentialfäden und übrige in d. Rinde sich befintl. Nervenfäden sind fast wie zerfallen in Bruchstücken und variquös gequollen, besonders nächst um d. Fissura pallii und an d. linken. Seite d. Convexität.	Meningitis	4 % Formal. Nissl. Müller. Weigert.
91	1250 1100	„	„	4	Im Zellgewebe etwas blutige, trübe Flüssigkeit. Cranium intakt. Pia oedematöse, injicirt. Hirnsubst. etwas blutpunctiert. Gehirn + Zellgewebe + Leber +	Pia kleinzellig infiltr. mit Kokken.	Meningitis	Nissl. Müller. Weigert.
92	1400 1250	„	„	4	Geringe Sugill. im Zellgewebe. Cranium intakt. Pia leicht oedematöse; Gefässe hier und im Gehirn mehr als gewöhnlich bluterfüllt. Linkseitige Pneumonie. Gehirn — Milz —	Geringe Blutungen in d. Pia. Kokken nicht gefunden. Weigert Prep. Tangentialfäden besonders an der geklopft. Seite stellweise wariquös gequollen.	—	D:o D:o
93	2300 2000	„	3 Tage nach d. Infect.	10	Im Zellgewebe und Cranium keine Spur nach d. Kopfen zu bemerken. Pia etwas oedematöse, übrigens nichts zu bemerken. Gehirn (Verunreinigung) Milz — Blut + Leber + (in beiden einzelne.	Gefässe in d. Pia und im Gehirn prall blutgefüllt. Ubrigens nichts zu bemerken	—	4 % Formal. Nissl. Müller. v. Gieson. Weigert.
94	1450 1250	„	„	4	Etwas Sugill. im Zellgewebe. Cranium intakt. Eswas oedem. im Pia; Venen dort straff gefüllt. Eine klei-	Gefässe straff gefüllt; kleinere Hämorrhagien in d. Pia links unter d. geklopft. Stelle.	—	v. Gehuchten. Nissl.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
					nere epidurale Blutung über dem Gehirn. In d. Pericardialhöhle etwas seropurulent. Flüssigkeit. Eitrig fibrinöse Bedeckungen am Herz. Gehirn + Leber + Blut +			
95	1300 1200	1,0 in die Ohrenvene	Nur infect.	1	Pia etwas oedematöse leicht injicirt. Untere Lobe d. linken Lunge prall bluterfüllt, mit vermindert Luftgehalt.	Nichts zu bemerken.	—	v. Gehuchten. Nissl.
96	1300 1200	„	„	1	Gehirn wie im vorig. Falle	Einzelne Strept. und Leukocyten in d. Pia.	Meningitis	4 % Formal. Nissl.
97	1450 1200	0,5 in d. vena saphena	3 Tage vor d. Infect.	5	Schädel intakt; unter d. geklopft. Stelle recht stark inject. in Pia; Pia oedematöse. In d. äussersten Teilen d. Rinde unter d. geklopft. Stelle kleinere Stecknadelkopfgrosse, gelbrothe Partien. Gehirn — Leber +	Kokken nicht gefunden. In Pia, um d. fissura pallii etwas kleinzellige Infiltr; Pia etwas verdickt. Weigert präp. Tangentialfasern wie in kleinen Bruchstücken Zerfallen und an d. geklopft. Seite variquös gequollen.	?	4 % Formal. Nissl. Müller. Weigert. v. Gieson.
98	1150 1000	„	„	1	Etwas Sugill. im Zellgewebe. Cranium intakt. Pia etwas oedematöse links injicirt. Eine ungef. Stecknadelkopfgrosse Blutung in d. äussersten Teilen d. Rinde unter d. geklopft. Stelle. unmittelbar links von d. Mittellinie. Gehirn + Milz + Zellgewebe —	Kleinere Blutungen links in d. Pia, eine etwas grössere Blutung links in d. Rinde in d. mittl. Teilen d. Gehirns. Ubrigens nichts zu bemerken.	—	D:o D:o
99	1400 1250	„	„	2	Unter d. geklopft. Stelle eine kleine epidurale Blutung Pia etwas oedematöse, links in den mittl. Teilen d. Gehirns in d. Rinde ein c:a Stecknadelkopfgrosse, rothgelbe Partie. Blut ++ Leber ++ Gehirn +	Wie voriger Fall.	—	4 % Formalin Nissl.
100	1500 1250	„	Nur infect.	10	Vom Gehirn nichts zu bemerken.	Nichts besonderes.	—	— —
101	2000 1850	„	„	5	Meningen etwas oedematöse. Pia injicirt. Gehirn — Leber +	Einzelne degenerierte Kokken und etwas kleinzellige infiltr. in d. Pia und in d. Gefässcheiden in d. Rinde. Gefässe meistens straff gefüllt.	Meningitis	In agone getödtet. 4 % Formalin. Nissl.

102	2200 1700	0,5 in d. vena saphena	3 Tage vor d. Infect.	12	Vom Gehirn nichts zu bemerken.	Nichts besonderes.	—	In agone getödtet. 4 % Formalin Nissl.
103	1600 ?	„	„	4	Pia etwas œdematös, Doppelseitige Pneumonie. Gehirn — Leber +	D:o d:o	—	D:o d:o
104	1300 1200	„	„	2	Pia etwas œdematöse. Gehirn + Leber +	D:o d:o	—	D:o d:o
105	1600 1500	„	Gleichzeitig als infect.	1	Zellgewebe nur im geringen Grade blutig infiltrirt. Schädel intakt. Unter d. Dura, die straff gespannt ist, reichl. seropurulente, besonders links blutige Flüssigkeit. Pia links sehr stark injicirt. Gehirnsubst. blutgefüllt. Gehirn + Zellgewebe — Blut + Leber +	In Pia reichl. Strept. und kleinzellige Infiltr. d. längs d. Gefässcheiden etwas im Gehirnsubst drängt. Kleinere Blutungen hier und da in d. selben. Gefässe überall prall gefüllt.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl.
106	1550 1500	„	„	2	Zellgewede und Schädel wie im vorigen Falle. Dura straffgespannt. Pia sehr injicirt, besonders links, Längs d. Medianfurche und den gröss. Venen deutl. eitrig. Exsudat; Pia übrigens sehr œdematöse, Gehirnsubst. blutgefüllt. Gehirn + + Blut + + Leber + +	Reichlich Strept. und etwas kleinzellig. Infiltr. in d. Pia. Tangentialfasern gut erhalten. Kleine Blutungen in Pia.	Meningitis.	D:o d:o Müller. Weigert. v. Gieson.
107	1000 900	„	„	1	Zellgewebe und Cranium wie im vorigen Falle. Pia sehr œdematöse; zwischen Pia und Dura links eine kleine Blutung; Piavenen straff gefüllt. Gehirnsubst. blutpunctirt. Gehirn +	Strept. reichlich in Pia d. etwas infiltr. ist. Links von Mittellinie in d. äussersten Teilen d. Rinde in d. Pia unter d. geklopft. Stelle eine kleine Blutung.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl.
108	1300 1000	„	9 Tage vor d. Infect.	12	Eine geringe Menge Blut im Zellgewebe über d. Gegend unmittelbar hinter d. linke Auge, wo eine Splitterbruch vorkommt. Dura mit d. fract. Partie stark verwachsen. Pia leicht œdematöse, übrigens nichts zu bemerken. Gehirn — Leber + Blut +	Kokken nicht gefunden; auch keine inflammatorische Zeichen.	—	4 % Formalin Nissl. v. Gieson.
109	1200 800	„	„	8	Im Zellgewebe nichts zu bemerken. Eine zieml. tiefe Impression im linken Parietalknochen, Etwas œdem. in d Pia. Im Gehirn unter d. eingedruckten Stelle eine erbsengrosse, grubenformige Vertiefung von gelbgrünlich. Farbe d. auf d. Schnittfläche einige punctformige und streifige Blutun-	Weder Kokken noch Infiltr. in den Meningen gefunden. Im Schnitt (v. Gieson) spricht der eingedrückte Teil gegen einem sich durch d. genzen Rinde und d. überen Teilen der unter liegenden Mark subst. streckend. etwas kleinzellig infiltr. Partie, mit bedeutlich erweiterten Gefässen mit sehr verdickten Gefässcheiden. Stellweise kleinere Blutungen	—	Müller; Weigert.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens in Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopishen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
					gen Zeigt. Rindensubstaz hier bedeutlich smähler als rechts. Rechtseitige Pneumonie. (Gehirn + und Verunreinigung) Leber + Blut —	Von d. verdickt. Glia am Oberfläche d. Gehirns, d. sicht man reichliche Einstrahlung von Gliafäden; auch d. Gliagewebe um d. Gefässcheiden verdickt. Um d. Gefässwänden einzelne spindelformige Zellen mit längl. Kern, Fibroblasten. Einzelne, sehr veränderte, geschrumpfte Ganglienzellen hier vorhanden. Tangentialfasern und übrige Fasern in d. Rinde und nächst um dies. Bezirke ganz verschwunden. Tangentialfasern übrigens rareficirt, variquöse, meistens in kleinen Bruchstückhen zerfallen.		
110	1100 725	0,5 in d. vena sapheua.	3 Tage vor d. Infect.	16	Eine kleine Impression im Parietalknochen; Dura hierum sehr festgewachsen. Eine kleine Vertiefung von etwas gelbl. Farbe wird hier an d. Oberfläche d. Gehirns gesehen. Gehirn — Blut —	Kokken nicht gefunden; auch nicht inflammatorische zeichen.	—	4 % Formal. Nissl. v. Gieson.
111	1200 1150	„	5 Tage vor d. Infect.	11	Wie in N:o 109.	Wie in N:o 109.	—	D:o d:o
112	1600 1100	„	„	15	Schädel unverletzt. Etwas Oedem. in d. Pia. Gehirn — Blut — Leber — Peritoneum —	Nichts zu bemerken.	—	D:o d:o
113	2300 2000	„	3 Tage vor d. Infect.	8	Cranium intact. Keine Sugillation, Piavenen vielleicht etwas mehr als gewöhnlich gefüllt. Übrigens nichts zu bemerken. Gehirn + (Einzelne) Leber +	Nicht mikroskopirt.	—	— —
114	1900 1700	„	„	4	Etwas Blutung im Zellgewebe. Eine kleinere Fissur im Parietalknochen. Blutige Flüssigkeit sowohl epi-als subdural, Pia zieml. stark injicirt, œdematöse. Hirnsubst. etwas blutpunctirt. Gehirn + Leber +	Pia besonders links und um d. Fissura pallii infiltr. In d. selben Streptokokken.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. v. Gieson.
115	1600	„	„	—	Bleibt am Leben. Wiegt einen Monat nach d. Infect 1725 gr.	— — — — — — — — — — — — —	—	— —

116	2200 2000	0,5 in d. vena saphena.	3 Tage vor d. Infect.	2	Reichl. Sugill. im Zellgewebe. Im vorderen Teil d. linken Parietal knochens eine Infraction. Etwas epidurale Blutansammlung um d. fract. Partie. Pia sehr œdematöse injicirt, besonders links. Eine erbsengrosse, grubenformige Vertiefung an d. Oberfläche des Gehirns, bei einschneiden von grüngelblicher Farbe.	Strept. in reichl. Menge in Pia, wo auch zahlreiche Leukocyten gesehen werden; Zahlreiche Strept. im Plexus chorioid. In d. Rinde, links von d. fissura pallii (Schnitt durch die vorderen Teile des Gehirns) ein nekrobiotisch infect-Partie, wo im Marchi Präp. zahlreiche Körnchenzellen grössere und kleinere vorkommen. Reichl. Blutung an d. genannten Stelle.	Meningoencephalitis.	4 % Formal. Nissl. v. Gieson Flemming.
117	2000	„	1 Tag vor d. Infect.	—	Bleibt am leben, wiegt 1 Monat nach d. Infect. 1950 gr.	— — — — — — — — — — — —	—	— —
118	1825 1600	„	„	1	Etwas Sugillation im Zellgewebe. Eine Splitterbruch in d. linken Parietalknochen, mit leicht. Eindrücken d. Fragmente. Durch d. straff gespannten Dura sieht man besonders links blutige Flüssigkeit; um d. Piavenen deutl. exsudat. Über d. med. obl. und um. Chiasma n. opt. subdurale Blutung. Gehirn + +	Pia infiltr. reichl. mit Strept. Meistens überall im Gehirn, in d. Gefässcheiden und in d. Capillaren Strept. Etwas Leukocyten hier und da um d. Gefässen. Man sieht deutlich in diesem Präp. das die grossen Pyramidenzellen in d. Rinde diejenigen sind, in welchen die Chromatolyse am längstengegangen ist. In einigen Zellen sind. die Nissl. Körperchen fast völlig verschwunden und d. Zellenkörperchen mit zerrissenen Randpartien; die übrigen Zellen in d. Rinde im allgemein besser erhalten.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. Müller Flemming.
119	1750 1500	„	„	1	Etwas Sugill. Schädel intakt. Pia an d. linken Seite mehr injicirt, sehr œdematöse. Gehirn etwas blutpunctirt. Gehirn +	Pia infiltr. mit Kokken in Menge.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. Hämatoxylin.
120	1350 1050	„	Am selben Tage.	2	Etwas Sugillation. Eine kleinere Impression im linken Parietalknochen; etwas Blutung links sowohl epi-als subdural, Pia sehr injicirt œdematöse. Gehirn + +	Wie voriger Fall; übrigens zieml. reichl. Kokken im Gehirn in d. Gefässcheiden und in d. Ventrikeln. Kleine Blutungen links in de Rinde, Weigert präp. Tangentialfasern im körnigen Zerfall, variquös gequollen. Kernteilungsfiguren nicht gesehen.	Meningitis.	D:o d:o In agone getödtet. Flemming. Saffranin.
121	1900 1550	„	1 Tag nach d. Infect.	11	Geringe Sugill. im Zellgewebe. Cranium unverletzt. Piavenen straff blutgefüllt. Pia leicht œdematöse. Leber + Blut + Gehirn + In sämmtl. Röhren einzelne Colonien.	Kokken nicht gefunden, auch keine Zeichen inflammat. Reizung. Gefässe straff gefüllt, hier und da in d. pericellulären Räumen und auch stellweise in d. Rinde einzelne rothe Blutkörperchen.	—	4 % Formal. Nissl. Hämatoxylin-Eosin.
122	1600 1400	„	3 Tage nach d. Infect.	10	Etwas Sugillation im Zellgewebe. Eine kleine Splitterbruch in d. linken Parietalknochen. Darunter geringe epidurale Blutung. Dura straff gespannt, durch d. selben sicht man eine graues verbreites exsudat. Pia sehr injicirt. Unter d. geklopft. Stelle eine erbsen-	Pia kleinzellig infiltr. reichlicher links, wo auch eine grössere Zahl von Kokken — sehr degenerirt — gesehen wird. In d. lateralen Wand d. linken Seiten ventrikels (Schnitt durch d. mittleren Teilen d. Gehirns) eine kleine Blutung, wo Leukocyten und deutl. in Ketten liegende Kokken gesehen werden. Ventrikel-	Meningitis encephalitis.	4 % Formal. Nissl. v. Gieson. Flemming. Saffranin.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches, beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopishen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
					grosses, leicht eingezogenes, gelbrother Partie, auf d. Schnittfläche sich nur ein Stück in d. Rinde streckend. Gehirn + + Leber und Blut + (Einzelne).	wänden übrigens etwas infiltr. In d. Rinde (d. selbe Schnitt) eine kleine Herde, wo ein rupturiert. Gefässe mit reichl. bultig infiltr. Scheide, zahlreiche rothe Blutkörperchen im Gewebe herum. Glia hier sehr geschwollen. Kokken hier nicht gefunden. Körnchenzellen in Menge in d. genannten Herde (Schnitt durch de Gehirn etwas vorn von d. letzgenannten Stelle.		
123	1250 1050	0,5 in d. Vena saphena.	3 Tage nach d. Infect.	7	Etwas Sugillation im Zellgewebe. Eine kleine Fissur in d. linken Parietalknochen. Subdural hier unter eine kleine Blutung. In d. Pia reichl. graues Oedem. Pia sehr injicirt. Hirnsubst. recht. straff blutgefüllt. Gehirn + + Blut + (3 Colonien) Leber +	Strept. in grosser Menge in d. Meningen, die nur im geringen Grade zellig infiltr. sind. in d. Ventrikeln und im Gehirn in Gefässe und Gefässscheiden. In d. Rinde an d. geklopft. Seite kleine Blutungen mit Kokken.	Meningitis.	D:o d:o
124	1250 1150	„	Nur infect.	1	Im Gehirn nichts besonderes. Blut + Perit. +	Nichts zu bemerken. Kokken nicht gefunden.	—	4 % Formal. Nissl.
125	1000 925	„	„	2	Pia sehr œdematöse, injicirt. Gehirn + + Blut + +	Zahlreiche Strept. in d. Pia, d. etwas infiltr. ist, Gefässe straff gefüllt.	Meningitis	D:o d:o

Bei der näheren Prüfung dieser 125 Versuche wird es das richtigste sein, zuerst die Tiere zumannenzuführen, die gleichzeitig und vermittelst ein und derselben Bakterienkultur infektirt worden sind.

Serie I.

N:o 1—8. Die Menge der injicirten Streptokokkenkultur ist in Anbetracht der recht bedeutenden Gewichtsdifferenzen in dieser Serie verschieden gross gewesen. Die Kaninchen 1, 2, 3, 5 haben eine Dosis von 2, 5 cm^3 in die Ohrenvene, die Kaninchen 4, 6, 7, 8 eine Dosis 1, 5 cm^3 bekommen. Von den vier Tieren, die die grössere Dosis bekommen haben, sind N:o 1, 2, 5 unmittelbar nachdem die Infektirung geschehen ist, geklopft worden, N:o 3 ist ein Kontrolltier (nur infektirt). Nur bei N:o 5 deutliche Meningitis; bei N:o 2 wurden einzelne Kokken im Subarachnoidalraum angetroffen, keine Zeichen, die auf inflammatorische Reizung deuten, aufzuweisen. Bei N:o 5 ist eine Impression in dem vom Schlage getroffenen Parietal-Knochen vorhanden; dieser Umstand sowie die hier und dort im Gehirn vorkommenden Blutungen deuten an, dass das Tier kräftigere Schläge als 1 und 2 empfangen hat, bei welchen nach 7 und 6 Tagen kaum einige Spuren der äusseren Gewalt zu finden sind. Bei 6 und 7 deutliche Meningitis, das Cranium bei ihnen unverletzt, bei den Kontrolltieren 4 und 8 weder Kokken noch Meningitis angetroffen.

Résumé der Ser. I.

	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur.
Infektirte und gleichzeitig geklopfte	5	3	1 +
Kontrolltiere	3	0	—

Serie II.

N:o 9—17. Die Dosis 1,2 cm^3 in die Ohrenvene eingespritzt. N:o 9, 10, 11, 14, 17 unmittelbar nach der Infektion geklopt. Bei 9 und 14, beide mit intakten Schädeln, Meningitis, bei 10 und 11 zeigt das Gehirn nicht besonde-

res auf; bei 10 sind Spuren der Gewalt nach 6 Tagen da das Tier stirbt, fast ausgetilgt; bei 11 kommt Sugillation und Fractur der Lamina interna vor. Bei 17 ist das Gehirn vielleicht Sitz einer leichten Bakterienansiedelung gewesen, Meningitis kommt hier kaum vor. N:o 12, 13, 15, 16 sind Kontrolltiere; 13 und 16 genesen, bei den übrigen kann nichts besonderes im Gehirn nachgewiesen werden.

Résumé der Ser. II.

	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Infektirte und gleichzeitig geklopfte	5	2	1 —
Kontrolltiere	4	0	-

Serie III.

N:o 18—26. Die Dosis 1,2 cm^3 in die Ohrenvene injicirt. Bei 18, 23, 24, 26 Fractur unter der geklopften Stelle; bei sämtlichen Meningitis resp. Encefalitis. N:o 21 ebenfalls geklopft, nicht Fractur, hat Meningitis N:o 19, 20, 22, 25 sind Kontrolltiere; bei 22 ist gewiss eine leichte inflammatorische Reizung vorgekommen; bei den übrigen nichts besonderes.

Résumé der Ser. III.

	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Infektirte und gleichzeitig geklopfte	5	5	4 +
Kontrolltiere	4	1?	—

Serie IV.

N:o 27—47 1,2 cm^3 Bouillonkultur wird in die Ohrenvene injicirt. N:o 27, 28, 29 sind 9 Tage vordem sie infektirt wurden geklopft. Nur bei

N:o 29, der 22 Tage nach dem Klopfen gelebt hat, sieht man sowohl im Zellgewebe als auch im Gehirn, geringe in Resorbtion befindliche Blutungen, weder bei 27 noch 28 die resp. 17 und 18 Tage nach der verübten Gewalt sterben, können Spuren derselben mehr observiert werden. Eine Möglichkeit ist, dass diese drei Tiere, bei welchen Meningitis nicht angetroffen wird, relativ schwach geklopft worden sind, obgleich sie die gewöhnlichen Reizungssymptome vorzeigten. N:o 30 und 31 sind 5 Tage vordem die Infection geschehen ist geklopft worden. Bei beiden eine geringe Impression. Bei N:o 30 eine Meningo-Encefalitis; bei 31 können Bakterien nicht nachgewiesen werden. Die vermehrten Kerne, die hier in Pia mater der Impressionsstelle angetroffen werden, will ich kaum als ein Zeichen bakterieller Reizung deuten. Der Fall muss am liebsten, als nicht vollkommen sicher, als negativ angesehen werden. N:o 32 und 33 wurden 3 Tage vordem sie infektirt wurden geklopft; die durch das Trauma hevorgerufenen Läsionen bei beiden von ungefähr derselben Intensitet. Bei 32 kommt Meningintis vor. N:o 34 und 35 werden einen Tag vor dem Einspritzen geklopft. Nach dem Bilde zu urteilen, das diese Gehirne vorzeigen, sieht es aus als ob das Tier mit einem ziemlich unbedeutende Trauma davongekommen wäre. Bei keinem Meningitis, bei 35 ist doch eine leichte Reizung der Pia vorgekommen N:o 36, 37 und 38 werden gleichzeitig geklopft und infektirt. Der Schädel bei allen heil; bei sämtlichen Meningitis, bei 37 Mening-Encephalitis.

Kontrolltiere sind 39, 40, 41, 45, 46; bei keinen von diesen Meningitis. 42, 43, 44 werden einen Tag nach der Infektirung geklopft; das Cranium bei sämtlichen unverletzt; bei 43, die 10 Tage nach dem Klopfen gelebt hat, sind die Spuren der Gewalt verschwunden; bei 42 und 44 sind die traumatischen Läsionen von ungefähr derselben Intensität; bei 42 Meningitis. Bei N:o 47, das 3 Tage nach dem Einspritzen geklopft wurde, ist noch 4 Tage nachdem das Tier dem Hammerschlage ausgesetzt wurde, als Spuren der Gewalt etwas blutig infiltrirtes Zellgewebe vorhanden. Nichts besonderes kann makroskopisch im Gehirn nachgewiesen werden.

Résumé der Ser. IV.

Geklopft	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Gleichzeitig als infekt.	3	3	—
Einen Tage vordem infekt. . .	2	—	—
Drei Tage vordem infekt. . . .	2	1	—

Geklopft	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Fünf Tage vorden infekt. . .	2	1	1 + 1 —
Neun „ „ „ . .	3	—	—
Einen Tag nachdem „ . .	3	1	—
Drei Tage „ „ . .	1	—	—
Summe	16	6	1 + 1 —
Kontrolltiere	5	—	—

Hier möchte ich bemerken, dass eine grössere Anzahl Tiere in dieser Serie erwünscht gewesen werden.

Serie V.

N:o 48—74. 1,0 cm^3 Bouillonkultur wird in die Ohrenvene injicirt. N:o 48—52 sind fünf Tage vordem sie infektirt wurden gehlopft, Drei von diesen Tieren genasen. Die Genesung kann nicht darauf beruhen, dass die Tiere im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht eine relativ kleine Dosis erhalten hätten, denn schon eine flüchtige Durchsicht der Tabellen zeigt, dass diese Tiere ungefähr ebensoviel wie die Tiere im allgemeinen in dieser Serie wiegen. Bei 49, das 2 Wochen nach dem Einspritzen stirbt ist keine Spur der gewalt zu beobachten. Hier liegt nicht Meningitis vor. 52 das ebenso lange als das letztgenannten Tier lebt, hat eine Splitterfractur, unter welcher eine kleinere gelbliche Impression der Hirnrinde, eine nekrobiotische Partie, vorkommt. Inwiefern hier eine lokale Infektion vorhanden gewesen ist oder nicht, ist ziemlich schwierig mit Sicherheit abzumachen. Die Streptokokken, die hier möglicherweise vorhanden gewesen sind, haben sehr wenig ausgerichtet, denn so wie die Processe in Gehirn und Pia über der nekrobiotischen Partie sich gestaltet, trägt er vorzugsweise das Gepräge eines Druckschadens, verursacht durch den hierüber 14 Tage lang liegenden Knochensplitter. Bakterien werden weder kulturell noch im Schnitt angetroffen; ein Umstand, welcher jedoch dem nicht widerspricht, dass hier eine lokale Bakterien ansiedelung vorgekommen wäre. Denn die Streptokokkon können selten in diesen Versuchen länger als während 10 Tagen im Gehirn nachgewiesen werden. Ich halte jedenfalls diesen Fall nicht für positiv. N:o 53—56 wurden 3 Tage vordem sie infektirt wurden geklopft. Bei 56 eine kleinere Impression, das

Cranium bei den übrigen intakt. Geringere Blutungen in Pia bei 55; bei diesem und 56 Meningitis. Bei sowohl 53 als auch 56 haben kleinere, möglicher Weise durch das Trauma hervorgerufene Blutungen resorbiert werden können; von diesen beiden Fällen ist sonst nichts zu sagen. N:o 57—59 sind einen Tag vor der Einspritzung geklopft. 59 genest; bei den beiden andern Infraction und Meningitis und bei 58 Meningo-Encephalitis. N:o 60—64 werden einen Tag nachdem sie infektirt wurden geklopft. 60 und 61 haben nichts Bemerkenswertes aufzuweisen; bei 62 Fractur des hinteren Teiles des Stirnknochens; in dem hierunten vorkommenden nekrobiotischen Herde in der Rinde werden spärliche, mit Kokken vollgestreute Leukocyten angetroffen; die Pia leicht infiltrirt, Kokken enthaltend. Bei 63, das 9 Tage nach dem Klopfen stirbt, ist das Cranium intakt, hier kommt eine leichte meningeale Reizung vor. Bei 64 Meningo-Encephalitis; vielleicht eine geringere Fissur in der Lamina interna. N:o 65—69 werden gleichzeitig geklopft und infektirt. Das Cranium heil bei drei von diesen Tieren, bei zweien Fractur; haben alle Meningitis.

70—74 sind Kontrolltiere; bei 70 und 71 sieht man vereinzelte Kokken in Pia, von Meningitis kann man jedoch hier nicht reden. Bei den zwei übrigen mikroskopisch nichts zu nennen.

Résumé der Ser. V.

Geklopft	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Gleichzeitig als infekt.	5	5	2+
Einen Tag vordem infekt. . .	3	2	2+
Drei Tage „ „ . .	4	2	1+
Fünf „ „ „ . .	5	—	1—
Einen Tag nachdem „ . .	5	3	2+
Summe	22	12	7+1—
Kontrolltiere	5	—	—

Serie VI.

N:o 75—96. Ein cm^3 Bouillonkultur wird in die Ohrenvene eingespritzt.

Die Kaninchen 75—78 werden fünf Tage vordem sie infektirt werden geklopft. Nur bei 77 ist eine kleine Fissur im linken Parietal Knochen, das Cranium ist bei den übrigen intakt. Bei sämtlichen können in den Meningen und im Gehirn geringere Blutungen beobachtet werden, nicht im Zellgewebe; die Tiere haben 8—12 Tage nach dem Klopfen gelebt. Nur bei 76 kommt leichte meningeale Reizung vor. Die Kaninchen 79—81 werden drei Tage vordem die Infektirung derselben geschieht geklopft. Bei zwei von ihnen kommt in dem Zellgewebe unter der geklopften Stelle eine blutig eitergemischte Flüssigkeit vor, wonach die Infektion der Meningen, in diesen beiden Fällen vorkommt, die ganz einfach auf directem Wege durch das Cranium zustande gekommen sein kann, besonders da in dem einen von diesen Fällen, bei 80, eine Fractur vorhanden ist. Ich nehme jedoch diese beiden Fälle mit in Betracht, denn wenn auch das Gehirn hier in der genannten Weise infektirt worden ist, jedenfalls, da Läsion der Haut nicht vorkommt und ich mit ziemlich grosser Wahrscheinligkeit direkte Wanderung der Streptokokken von der Infectionsstelle ausschliessen kann, dieses locus minoris resistentiae im Zellengewebe auf hämatogenem Wege infektirt worden. Auch bei den dritten Tier in dieser Gruppe N:o 79 kommt eine Meningo-Encephalitis bei intaktem Cranium vor.

N:o 82—85 werden einen Tag vordem sie infektirt werden geklopft. Bei 83 und 84 kleinere Fractur; bei beiden Meningitis. Bei 82 eine tiefe Impression, mit der unterliegenden Rindenschichte in Nekrose, ohne Infektion. Das Cranium heil bei 85, wo als Resultat der Gewalt eine Blutung subperiostal unter der geklopften Stelle und darunter auch in der Rinde vorhanden ist. Meningitis kommt hier nicht vor.

N:o 86—88 wurden gleichzeitig infektirt und geklopft. Das Cranium bei allen diesen drei Tieren heil; Meningitis bei zweien.

N:o 89—92 werden einen Tag nach der Infektion geklopft. Das Cranium bei sämtlichen heil, Meningitis bei zweien. Irgendwelcher Unterschied betreffs der Resultate des Klopfens bei diesen und bei den übrigen, wo Infektion des Gehirns nicht vorgekommen ist, nicht zu sehen. Bei dem einem von den Tieren mit Meningitis ist das Zellgewebe unter der geschlagenen Stelle leicht eitrig infiltriert.

N:o 93 und 94 werden 3 Tage nach der Infection geklopft. Das Cranium unverletzt; geringe Blutungen im Zellengewebe und in Pia bei 94, das am Tage nach dem Klopfen stirbt; bei 94, das 7 Tage nach den Hammerschlägen stirbt, können Spuren äusserer Gewalt mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Negatives Resultat bei beiden. Bei den Kontrolltieren, deren Zahl leider nur 2 ist, kommt beginnende Meningitis bei dem einen, N:o 96, vor.

Résumé der Ser. VI.

Geklopft	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Gleichzeitig als infekt.	3	2	0
Einen Tag vordem infekt. . .	4	2	2 + 1 −
Drei Tage „ „ . .	3	3	1 +
Fünf „ „ „ . .	4	1	1 −
Einen Tag nachdem „ . .	4	2	0
Drei Tage „ „ . .	2	0	0
Summe	20	10	3 + 2 −
Kontrolltiere	2	1	—

Serie VII.

N:o 97—107. 0,5 cm^3 Bouillonkultur wird in die Vena saphena injicirt.

Drei Tage vordem die Infektion geschieht werden 97—99 geklopft. Das Cranium bei sämtlichen intakt. Bei 98, das vier Tage nach dem Schlage lebt, ist das Zellengewebe blutig infiltrirt, bei den übrigen, die 5 bis 8 Tage gelebt haben, ist das Zellgewebe von gewöhnlicher Beschaffenheit. Im Gehirn kommen bei diesen Fällen kleine Blutungen vor, wahrscheinlich traumatischer Art. Negatives Resultat bei sämtlichen; bei 97 kommen um die Medianfurche in der Pia vereinzelte Leukocyten vor, sonst keine inflammatorischen Zeichen.

N:o 100—104 sind Kontrolltiere; bei 101 leichte Meningitis, bei den übrigen negatives Resultat.

N:o 105—107 werden gleichzeitig infektirt und geklopft. Das Cranium ist bei ihnen heil, bei allen drei Meningitis.

Resumé der Serie VII.

Geklopft	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Gleichzeitig als infekt.	3	3	0
Drei Tage vordem infekt. . . .	3	3	0
Summe	6	3	0
Nur infektirt	5	1	—

Serie VIII.

0,5 cm³ Bouillonkultur wird in Vena saphena injicirt. N:o 108—125. Neun Tage vor der Infektion werden N:o 108—110 geklopft. Fracturen bei allen drei, trotzdem negatives Resultat. Der Fall 109 muss doch etwas diskutirt werden. In der Rinde unter den fractuirte Knochen kommt eine nekrobiotische Partie, mit Gliavermehrung und lange, spindelförmige Zellen, Fibroblasten, etwas kleinzellige Infiltration und erweiterte Gefässe mit verdickten Wänden vor. In diesem, wahrscheinlich ausschliesslich reparatorischem, nicht infectiösem Processe, werden 8 Tage nach der Einspritzung reine Bakterien gefunden. Es ist indessen ziemlich unsicher ob hier früher überhaupt eine Bakterienlokalisation vorhanden gewesen ist, da eine Reizung in Pia oberhalb dieses Herdes nicht vorkommt. Auch der Umstand, dass das Tier so lange gelebt hat, spricht für, dass das Gehirn nicht der Sitz von Bakterien gewesen ist wenigstens nicht virulenter Bakterien in nennenswerter Menge.

Fünf Tage vor dem die Infektion stattfindet werden N:o 111 und N:o 112 geklopft. Bei N:o 112 ist der Schädel unverletzt; bei N:o 111 ein Process ähnlich dem, bei N:o 109 beschriebenem. Beide mit negativem Resultat.

Drei Tage vor der Infektion werden N:o 113—N:o 116 geklopft; N:o 115 genesen, bei N:o 114 und N:o 116 Fracturen; bei beiden Meningitis, bei 116 zugleich im Gehirn eine infektiete Partie. Bei N:o 113 wird nichts besonderes beobachtet.

Ein Tag vor der Infektion werden N:o 117—119 geklopft. Ein Tier wird gesund; bei zwei Meningitis, eines derselben mit Fractur.

N:o 120 wird gleichzeitig geklopft und infectirt; der Schlag hat Fraktur verursacht; Meningitis.

N:o 121 wird ein Tag nach der Infektion geklopft. Der Schädel unverletzt 10 Tage nach dem Schlage Sugillation im Zellgewebe; negatives Resultat.

N:o 122 und 123 werden drei Tage nach der Infektion geklopft; bei beiden Fractur und Meningitis.

Von leider nur zwei Kontrolltieren N:o 124 und 125 hat das Letztere eine leichte meningeale Reizung.

Resumé der Serie VIII.

Geklopft.	Anzahl Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Gleichzeitig wie infektirt . . .	1	1	1+
Ein Tag vordem	3	2	1+
Drei Tage „	4	2	2+
Fünf „ „	2	0	1—
Neun „ „	3	0	3—
Ein Tag nachdem	1	0	0
Drei Tage „	2	2	2+
Summe	16	7	6+4
Nur infektirte	2	1	—

Obgleich ich, wie oben hervorgehoben worden ist, versucht habe mit derselben Kraft den Tieren das Trauma zuzufügen, ist es nicht immer gelungen, wie es auch aus der obigen Zusammenstellung hervorgeht. Ich drücke mich vielleicht falsch aus, wenn ich behaupte, dass die Kraft nicht immer dieselbe gewesen ist; es wäre vielleicht richtiger zu sagen, dass der Effect, welchen der Schlag hervorgerufen hat, auf Grund individueller Umstände nicht selten recht verschieden gewesen ist.

Wir sehen demnach, dass es unter diesen Versuchstieren solche giebt, bei welchen nur geringere Blutungen an verschiedenen Stellen vorgekommen sind, und auch solche woselbst die Spuren, nicht allzu lange nach der Gewaltthat, mehr oder weniger verschwunden sind. Anderseits fehlen hier nicht solche Tiere, bei welchen das Trauma bedeutende Schäden hervorgerufen hat, von geringeren Fissuren in dem vom Schlage getroffenen Knochen, bis auf tiefe Impressionen mit mehr oder weniger hochgradiger Läsion des Gehirns.

Dass diese Tiere, bei welchen das Trauma Störungen der Gewebe von verschiendener Intensität hervorgerufen haben, nicht direkt verglichen werden können betreffs eines locus minoris resistentiae ist offenbar. Es hat sich indessen so glücklich gefügt, dass innerhalb dieser acht Serien, die Tiere, mit schweren Läsionen nicht immer am selben Tage stehen sondern sich ziemlich gleichmässig verteilen. Diese Serien dürften somit einander komplettiren, und die Zeitverschiedenheit der Versuche im Verhältniss zur Infektion sich gut vergleichen lassen.

Wie es aus den Tabellen hervorgeht, habe ich — bis auf wenigen Ausnahmen — innerhalb einer und derselben Serie eine gleich grosse Volum Streptokokkenkultur injicirt ohne Rücksicht auf das Gewicht der Tiere zu nehmen, welches bei weitem nicht immer dasselbe gewesen ist. Ich wollte die injicirte Dosis nicht auf die Grösse der Tiere beruhen lassen, da es sich gezeigt hatte, dass die Kaninchen, welche zu meiner Verfügung standen, einer bedeutenden individuellen Verschiedenheit betreffs der Widerstandskraft gegen die angewandten Bakterien, unterworfen waren. Es ist, wie es auch aus den Tabellen hervorgeht, oft vorgekommen, dass Tiere, welche einige hundert Gram mehr gewogen haben, schneller der Infektion unterlegen sind als Tiere, die weniger gewogen haben. Die Kaninchen stammten auch von verschiedenen Orten sowohl aus verschiedenen Orten in Finland als auch aus dem Auslande, Stockholm und Petersburg.

Die folgende Tabelle ist zusammengestellt um zu zeigen, in welchem Grade die obducirten Tiere, mit verletztem oder unverletztem Schädel mit Meningitis resp. Meningo-Encephalitis behaftet gewesen sind.

Tabelle I.

Geklopfte.	Anzahl Tiere mit Fractur		Anzahl Tiere ohne Fractur	
	Positive Fälle	Negative Fälle	Positive Fälle	Negative Fälle
9 Tage vor der Infektion . . .	—	3	—	3
5 „ „ „ „ . . .	1	4	1	4
3 „ „ „ „ . . .	5	—	3	7
1 „ „ „ „ . . .	3	1	3	3
Am selben Tage als Infektion .	8	1	16	5
1 Tag nach Infektion	2	—	4	7
3 „ „ „	2	—	—	3
Summe	21	9	27	32
Procent	70 %	30 %	46 %	54 %

Die hier oben stehenden Ziffern zeigen an, welches man a priori hätte voraussagen können, dass die Tiere, bei welchen Fractur des Schädels vorgekommen ist, bedeutend häufiger eine Bakterienansiedelung im Gehirn gehabt haben. Denn die Schläge, die einen Knochenbruch unter der geklopften Stelle verursacht haben, sind wahrscheinlich relativ kräftig gewesen, und haben als solche schwerere Läsionen im Gehirn verursacht als die Schläge, die nicht dieselbe Folge gehabt haben. Ausserdem hat die Knochenfractur in diesen Fällen in einer wirksamen Weise dazu beigetragen, einen günstigen Nährboden für die Bakterien zu bereiten, indem sie an und für sich Läsionen dieser oder jener Art, sei es in den Meningen oder im Gehirn, in den weichen Hüllen oder zuweilen nur im Knochen um die Fractur herum, hervorgerufen haben. In den Fällen, wo die Bakterien erst in dem contundirten Zellgewebe geblieben sind, sind ja auch bei einer vorhandenen Fractur die Schutzkräfte gegen bakterielle Infektion des Gehirns in sehr wesentlichem Grade reduziert.

Ich habe in der Tabelle II das Resultat der Versuche inwiefern der Zeitpunkt des Traumas im Verhältniss zur Infektirung einem Einfluss auf die Entstehung der betreffenden Affektion ausübt, zusammengestellt.

Tabelle II.

Geklopfte.	Anzahl der Tiere	Anzahl positiver Fälle	
Gleichzeitig als infekt.	30	24	80 %
1 Tag wordem „	12	6	50 %
3 Tage „ „	16	8	50 %
5 „ „ „	13	2	15 %
9 „ „ „	6	0	0
1 Tag nachdem „	13	6	46 %
3 Tage „ „	5	2	40 %
Summe	95	38	40 %
Nur infektiert	30	4	13 %

Die Zahl der Versuche worüber in der hier oben stehenden Tabelle berichtet worden ist, ist ja ziemlich gross; sie hätte jedoch für einige Tage grösser sein müssen um möglichst zuverlässige Antworten zu geben. So wie sie ist, dürfte sie jedoch die grosse Bedeutung des Traumas für die Bakterienlokalisation im Gehirn von Tieren, die in septichämischen Zustand versetzt sind, hervorheben. Wir haben so 95 Kaninchen, die sowohl geklopft als auch infektirt sind; in 40 % zeichnen wir hier Infektione im Gehirn oder dessen Häuten an. Die Zahl der Kontrolltiere, d. h. der nur infektirten ist 30; das eben erwähnte Verhältniss 13 %. Wenn es auch unter den ersteren — den geklopften Tieren — viele giebt, deren Meningen oder Gehirn blos in geringem Grade Sitz einer Bakterienlokalisation ist, und die Reizung, die diese Bakterien dort hervorgerufen haben, zuweilen wenig bedeutend gewesen ist, so gilt dieses sämtliche von Meningitis behafteten Kontrolltieren. Denn aus den Protokollen geht hervor, dass diese 4 Kaninchen, bei denen ich die Diagnosis Meningitis aussetzen zu müssen geglaubt habe, diese Krankheit wenig entwickelt gehabt haben.

Aus der Tabelle II geht weiter hervor, dass je länger die Intervalle zwischen dem Zeitpunkt des Klopfens und dem Zeitpunkt der Infektirung ist, je seltener entsteht Infektion im Gehirn.

Während ein bedeutender Unterschied zwischen den Zahlen in den zwei ersten Reihen der Tabelle vorliegt, sind die Prozent Zahlen für die zweite und die dritte Reihe dieselben. Vergleicht man aber die Protokolle betreffs

der Tiere, die 1—3 Tage vor der Infektirung geklopft wurden und zugleich die hierher gehörenden Ziffern in der Tabelle I, wird man finden, dass es fast aussieht, als ob die Kaninchen, an dem später genannten Tage gestellt, einem schwererem Trauma ausgesetzt gewesen wären als die Tiere, die einen Tag vor dem Einspritzen geklopft wurden. Unter 10 von den ersten giebt es 3 positive Fälle, unter den letzteren ebenfalls 3, aber hier ist die Zahl der geklopften ohne Fractur blos 6. Der Umstand, dass der Effect der Gewalt von verschiedener Intensität gewesen ist, muss es wohl bedingen, dass das Resultat sich auf diese Weise gestaltet hat.

Am meisten in die Augen fallend ist die Differenz, die sich vorfindet zwischen der Anzahl positiver Fälle unter den 13 Tieren, die 5 Tage und den 16 Tiere, die 3 Tage vordem sie infektirt wurden geklopft sind. Die Zahl der positiven Fälle macht hier resp. 2 und 8 entsprechend 15 % und 50 Prozent der ganzen Anzahl am den genannten Tagen gestellten Tiere aus. Die Zahl der Kaninchen unter der Kolumne 9 Tage vor der Infektion ist so klein, dass man den Resultaten hier kein grösseres Gewicht zuschreiben kann; es ist jedoch recht bemerkenswert, dass keines der drei Tiere, bei welchen Fractur vorkommt, Meningitis hat. Diese drei Fälle und auch die fünf, bei welchen Fractur angezeichnet worden ist in der Kolonne 5 Tage u. s. w. und wo nur ein positiver Fall vorhanden ist, zeigen, dass es nicht nur der Zerfall des Gewebes im Gehirn ist (siehe die Protokolle betreffs dieser Fälle), der bei vorhandenen Mikroorganismen in den Cirkulationsbahnen für Bakterienlokalisation im Gehirn prädisponiert. Die verbesserten cirkulatorischen Verhältnisse ebenso wie der Umstand, dass die lädirten Gewebe nach z. B. 5 bis 9 Tage schon gewissermassen ihre Vitalität wiederbekommen haben, sind wohl die hauptsächlichsten Ursachen dazu. Als eine Hypotese will ich nur andeuten dass auch dieses möglicherweise zum Teil darauf beruhen könnte, dass den Gewebeelementen, der Glia und dem Bindegewebe, welche in diesen anfangs aseptischen Compressionsschaden mehr oder weniger stark proliferieren, vielleicht stark baktericide und fagocytäre Eigenschaften, welche es den zufälligerweise hierher gekommenen Bakterien schwer machen sich hier nieder zu schlagen, zukommen. Mit Kenntniss der Eigenschaften, die Leiden [1]) schon 1876 und Virchow [2]) einige Jahre später bei den Gliazellen nachgewiesen haben, scheint die Supposition, die ich hier oben ausgesprochen habe, doch

---

[1]) Leiden: Klinik der Rückenmarkskrankheiten, 1876. Bd. II, p. 381.

[2]) Virchow: Gesammelte Abhandl. aus dem Gebiete d. öffentl. Med. Berlin 1879. II Bd. p. 556.

einigen Grund zu haben. Die erwähnten Forscher haben ja schon nachgewiesen, ebenso wie es andere später gethan haben, dass die Gliazellen Teile anderer Zellen und im allgemeinen Gewebepartikeln in sich aufnehmen können; sie halten nämlich für, dass die s. g. „Körnchenzellen" hauptsächlich aus Gliazellen bestehn sollten. Ich will, während die Rede davon ist, hervorheben, dass z. B. NISSL [1]) jetzt so weit gegangen ist, dass er behauptet, dass die Gliazellen ausschliesslich diese Körnchenzellen bilden. MARINESCO [2]) hat neulich die Gliazellen Neuronofagen genannt auf Grund, wie er behauptet, ihres Vermögens zum Untergang geweichte Ganglienzellen „aufzuessen".

Nachdem ich dieses betreffs der Ganglienzellen hervorgehoben habe will ich zur Tabelle II zurückkommen. Der Unterschied betreffend der Zahl positiver Fälle bei Tieren die gleichzeitig geklopft und infektirt wurden einerseits, und der Zahl positiver Fälle bei denen, die entweder einen Tag vor oder einen Tag nach dem Einspritzen geklopft wurden andrerseits, scheint mir ungefähr ebenso gross zu sein. Es ist ja ziemlich bemerkenswert, dass die Resultate betreffs dieser letztgenannten Versuche, die doch eine ziemlich grosse Zahl repräsentiren, ungefähr mit einander übereinstimmen. Die Kaninchen, die drei Tage nach dem Einspritzen geklopft worden sind, sind nur fünf, von welchen zwei mit Fractur, und diese beiden positive Fälle, die einzigen innerhalb der Serie. Obgleich ziemlich gering an Zahl dürften sie doch darlegen, dass die Bedingung für die betreffenden infectiösen Cerebralkrankheiten abnimmt je längere Zeit nach der Infektirung das Klopfen geschieht.

Mit den Zahlen, die wir in der Tabelle II vor Augen haben, können wir uns schwerlich etwas anderes denken, als dass es in erster Reihe die cirkulatorischen und teilweise auch die davon bedingten nutritiven Störungen, die das Trauma im Gehirn zustande gebracht haben, und die es verursacht haben, dass das Gehirn der Tiere, die gleichzeitig geklopft und infektirt wurden, den günstigsten Nährboden für die Bakterien geboten hat. Denn wie ich schon oben hervorgehoben habe, gleichen sich in relativ kurzer Zeit die Consequenzen der Hyperämi, die das Trauma, zustande gebracht hat, aus. Diese Consequenzen, Stauung im Ven- und Lymphsystem und rhexis cerebri, wo wir Gefäss Rupturen haben, haben für die mit den Blutmassen ausgetretenen Streptokokken, die in grossen Mengen in Folge von Congestionen ins Gehirn gelangt sind, Verhältnisse geschaffen, die wir als sehr bedeutsam für eine lokale Bakterien-

[1]) Cit. nach MARINESCO: La nevroglie dans les inflammations. Revue Neurologique, p. 886, 1900.

[2]) Die obengenannte Arbeit.

entwickelung anerkannt haben. Denn wären die Läsionen in der Nervensubstanz selbst der wesentliche Faktor bei der Entstehung dieses locus minoris resistentiae gewesen, hätte die genannte Tabelle wohl ein anderes Aussehen erhalten müssen.

Die Herabsetzung des Wohlbefindens und dabei im allgemeinen verminderte Widerstandskraft gegen die Infektion, welches dieses Klopfen gerade zu der Zeit, wo die Krankheit verursachenden Bakterien in den Körper eingedrungen sind, wahrscheinlich in gewissem Grade ausgeübt hat, hat vielleicht auch ein wenig dazu beigetragen, dass das Resultat für diese gleichzeitig geklopften und infectirten Tiere sich so gestaltet hat, dass 80 % von ihnen Meningitis oder Encephalitis bekommen haben.

Es ist auch klar, dass die Tiere, die gleichzeitig geklopft und infektirt werden, im Anschluss an das Trauma häufiger als Tiere, die einige Tage später geklopft werden, von den betreffenden Krankheiten angegriffen werden. Denn wie Wyssokowitsch schon nachgewiesen hat, werden in die Circulationsbahnen eingeführte wenig virulente Bakterien nach relativ kurzer Zeit aus dem Blute entfernt, um zum grössten Teil in der Leber, der Milz und den Nieren abgelägert zu werden, von wo die Bakterien wieder, einige Stunden vordem Exitus eintritt, in grossen Mengen in die Circulationsbahnen eindringen. Das Blut enthält dann bei diesen Kaninchen, die einige Tage nachdem die Infektirung geschehen ist, geklopft worden sind, relativ wenige Bakterien, und in Fällen, wo diese bei der Einspritzung wenig virulent gewesen und in mässigen Dosen eingeführt worden sind, sind sie wohl zum grössten Teil, zu der Zeit, wo das Tier dem Trauma ausgesetzt wurde, eliminirt.

Wie aus den Versuchsprotokollen hervorgeht, haben die Tiere gewöhnlich nur Zeine kurze Zeit, nachdem sie infektirt worden sind, gelebt. Eine geringe Anzahl von Kaninchen sind am Leben geblieben. Ein flüchtiges Durchsehn der genannten Protokolle zeigt schon, dass kein bedeutender Unterschied vorhanden ist zwischen der Zeit, die die geklopften Tiere einerseits, und die Kontrolltiere anderseits gelebt haben, nachdem die Bakterieneinspritzung gemacht worden ist. Diese nicht geklopften Kaninchen haben sogar eine geringere Anzahl von Tagen gelebt als die Tiere, die an den Tagen 1—3 nach der Infektion oder 5—9 vor der Infektion gestellt worden sind. Dagegen haben die Tiere, die entweder denselben Tag oder einen Tag vordem die Infektion geschehen ist, gehlopft worden sind, eine kürzere Zeit gelebt als die Kontrolltiere, die ebenso lange wie die Kaninchen, die drei Tage vor dem Einspritzen geklopft wurden, gelebt haben. Ich habe nicht geglaubt, dass die hierhergehörenden Ziffern von dem Werte wären, dass sie verdienten hier angegeben

zu werden, besonders da die Kontrolltiere zum grössten Teil aus Kaninchen von geringer Widerstandskraft bestanden haben. Diese Tiere sind nämlich zum grössten Teil solche, die ursprünglich 1—3 Tage nach der Infektion geklopft werden sollten, aber da sie entweder während der genannten Zeit gestorben sind, oder es sich gezeigt hat, dass sie besonders sehwer angegriffen und nahe daran unterzuliegen waren, habe ich sie nicht als Versuchstiere gebrauchen wollen. Denn in der Regel sind es nur solche Kaninchen, die relativ kräftig nach dem Einspritzen gewesen sind, die geklopft wurden.

Ich verfüge über eine Serie von 12 Kaninchen, nicht in den Tabellen erwähnt, in welche in vena saphena 1,5 cm^3 unbedeutend virulente Streptokokkenkultur injicirt worden ist. Nur eins dieser Tiere, gleichzeitig geklopft und infektirt, — das Cranium heil — hatte Meningitis, sogar makroskopisch gut nachweisbar; das Tier starb nach Verlauf zweier Tage. Bei keinem von den übrigen in dieser Serie kam Meningitis vor. Von diesen 12 Kaninchen wurden zwei gleichzeitig geklopft und infektirt, 2 einen Tag nach dem Einspritzen geklopft; 8 wurden nur infektirt. Von diesen Kontrolltieren starb eins binnen dem Verlaufe von vier Tagen, sonst lebten 6 Tiere in dieser Serie von 10—21 Tagen nach dem Einspritzen, 4 genasen, von diesen zwei geklopfte. Auch diese Serie ergiebt, dass Tiere, die ungefähr gleichzeitig auf dem Kopf geklopft und infektiert werden, in gewissem Grade ausgesetzt sind eine Bakterienlokalisation im Gehirn zu bekommen.

Aus den Beschreibungen betreffs des Resultates der makroskopischen Untersuchung finden wir, dass der infectiöse Process in den Meningen und in der Hirnsubstanz im allgemeinen bedeutend mehr entwickelt gewesen ist auf der dem Trauma ausgesetzten Seite des Kopfes. Ja zuweilen kommt es sogar vor als ob derselbe nur unter der geklopften Stelle oder in der geklopften Seite lokalisirt wäre. Auch aus den angelegten Kulturen geht zuweilen mit grosser Deutlichkeit hervor, dass die Streptokokken gleichsam reichlicher im Meningealexsudat auf der geschlagenen Seite vorgekommen wären, denn in den hieraus auf schiefe Glycerinagar angelegten Kulturen wachsen gewöhnlich eine weit grössere Anzahl Colonien als in den Proben, die von der anderen Seite genommen sind. Besonders schön geht es zuweilen hervor, wie in Kulturen, die aus dem Gehirn geklopfter und infektirter Tiere angelegt sind, verglichen mit denen die in Proben aus den übrigen Organen gewachsen sind, sich eine weit grössere Anzahl Kolonien als in diesen übrigen Organen entwickelt hat. Ich will hervorheben, obgleich es überflüssig sein mag, dass ich so weit möglich versucht habe gleiche Mengen der genommen Proben auszusäen, immer blos eine Platina Öse. Dieser Umstand betreffs der Menge der

sich entwickelnden Colonien giebt wohl ebenfalls gewissermassen an, dass das Gehirn in den Fällen, wo aus demselben sich eine bedeutend reichlichere Vegetation als aus den übrigen Organen entwickelt hat, dass wir dort mit der hauptsächlichen Bakterienlokalisation zu thun gehabt haben.

Allgemeine Betrachtungen im Anschluss an die mikroskopischen Untersuchungen.

Ein ganz bemerkenswerter Umstand, den Homén und Laitinen [1]) hervorgehoben und später Marinesco [2]), Hoche [3]) u. a. bestätigt haben, ist der, dass Bakterien, die in das centrale Nervensystem eingedrungen sind, binnen relativ kurzer Zeit daraus verschwinden, aussterben. Somit können nach den erstgenannten Forschern Streptokokken, die in Nervus ischiadicus injicirt worden sind, gewöhnlich nach dem Ausgang der ersten Woche nach der Injektion nicht mehr im Rückenmark nachgewiesen werden, während diese Kokken bis 17 Tage nach der Injektion im N. ischiadicus angetroffen werden können. Auch meine Resultate gehen ganz in derselben Richtung. Die längste Zeit nach der Injektion, wo ich im Schnitt Streptokokken im Gehirn habe nachweisen können, sind 10 Tage (N:o 56; 63; 122); bei den beiden erstgenannten dieser drei Fälle blieben die aus dem Gehirn angelegten Kulturen steril. — Man könnte vielleicht die Einwendung machen, dass es unsicher ist, ob Bakterien überhaupt im Gehirn dieser Tiere, bei welchen Mikroorganismen nach der angegebenen Zeit nicht mehr observiert wurden, vorgekommen sind. In diesen Versuchen, wo Streptokokken jedoch in grossen Massen in den Blutbahnen gekreist haben und wo im Gehirn Gewebeläsionen, auch Gefässrupturen, vorhanden gewesen sind, ist es mit ziemlich grosser Sicherheit anzunehmen, dass im Gehirn während einiger Zeit eine Menge Kokken vorgekommen sind, obgleich sie dort wenig haben ausrichten können. Übrigens giebt es, wie aus den Tabellen hervorgeht, solche Fälle, wo es ziemlich offenbar ist, dass Bakterien wenigstens einige Zeit vorgekommen sind und sogar eine gewisse Reizung hervorgerufen haben. Kulturell haben in der Regel Streptokokken während einer längeren Zeit in den Organen der Bauchhöhle als im Gehirn nachgewiesen werden können.

---

[1]) L. c.

[2]) L. c.

[3]) Hoche. Experimentelle Beiträge zur Path. des Rückenmarkes. Archiv f. Psychiatrie. Bd. 32, p. 209, 1899.

Betreffs des Vorkommens und des Aufenthaltsortes im Gehirn der Streptokokken in diesen Versuchen kann ich im grossen Ganzen nichts anderes hervorheben als das, was die schon genannten Forscher betreffs des Rückenmarkes gefunden haben. Aus den Meningen, in Fällen wo diese sogar im hohen Grade infiltrirt und mit Kokken übersäet sind, sehen wir diese Kokken längs der Septa und den Gefässscheiden in das Gehirn eindringen, doch exakt so wie aus den hier beigefügten Bildern ausserordentlich deutlich hervorgeht, sich an die Lymphräume haltend. Wir finden somit, dass man diese Kokken längs den perivaskulären Räumen (His' extraadventitielle Lymphräume) gewöhnlich eine ganz kurze Strecke ins Gehirn hinein wandern sieht, wonach es oft eintrifft, dass Gefässe, die etwas tiefer in der Rinde im Quer- oder Durchschnitt gesehen werden, nicht mehr Streptokokken in diesen Räumen enthalten. Aus einigen von diesen Bildern (Fig. 1, 2, 3) geht auch hervor, dass die Rinde des Gehirns vollkommen unberührt zu sein scheinen kann; wir finden dort kaum eine einzige Leukocyte, obgleich diese in grossen Mengen in der Pia und in den subpialen Geweben an der Oberfläche des Gehirns vorkommen. In diesen Kaninchen-Meningiten ist es somit ausserordentlich oft vorgekommen, dass die Hirnrinde nicht mitintressirt gewesen ist, und dass der Process sich stricte an die Meningen gehalten hat [1]). In diesem von mir erwähnten Falle aus der menschlichen Pathologie und in vielen von diesen sogar hochgradigen Meningiten bei Kaninchen habe ich weder Mikroorganismen noch Leukocyteneinwanderung in der Rinde finden können.

In einigen von diesen Fällen von Meningitis, auch in solchen, wo in der Hirnrinde Leukocyten nicht angetroffen worden sind, habe ich zuweilen eine geringe Vermehrung der Gliakerne zu bemerken geglaubt. Diese Zellen sind auch mehr oder weniger stark aufgeschwollen gewesen. Diese leichte Proliferation der Glia, die MARINESCO réaction primaire initiale im Gegansatz zur réaction secondaire nennt, welche wenn die Nervensubstanz untergeht, entsteht würde binnen relativ kurzer Zeit nach der Reizung hervorgerufen werden. So hebt FLORAND [2]) hervor, dass sie schon binnen 28 Stunden manifest ist. Kerntei-

[1]) In einem Falle von Meningitis bei einem 12 jährigem Kinde, welches binnen 24 Stunden nach dem ersten Erkranken starb, und wo ich im Meningealexsudat sowohl Strepto-als auch Pneumokokken fand, habe ich die Exsudation sich auch exakt an die Pia, die Septa und die Gefässscheiden haltend, aber gar nicht die Rinde intressirend, gefunden. Das Bild, das diese Präparate darboten, glich vollkommen dem, das ich oftmals in diesen Versuchen beobachtet habe. Doch heisst es ja in der neueren Literatur, dass die Gehirnrinde bei einer Meningitis wenig angegriffen sein kann „peu touché".

[2]) FLORAND, Grancher, Comby, Marfan. Traité des maladies de l'enfance. Tome 4 p. 349. 1898.

lungsfiguren hier in der Glia habe ich ebenso wie Marinesco nicht antreffen können.

Ausser den schon genannten Stellen, wo ich bei Meningitis Streptokokken angetroffen habe, will ich noch die Gehirnventrikeln, Plexus chorioideus und die Ependymbekleidung hervorheben. Wahrscheinlich sind die Bakterien hierher direkt längs den Piaeinstülpungen gewandert, wovon ich mich mehrmals habe überzeugen können, und natürlich auch in Plexus chorioideus vermittelst der Blutgefässe. Dagegen habe ich für eine Einwanderung vermittelst des intraadventitiellen Lymphraumes, des Virchow-Robinschen, der die Lymphcirkulation zwischen dem Subarachnoidalraum und den Ventrikeln vermitteln sollte, für welches auch die von Binswanger und Berger[1]) gemachten Untersuchungen sprechen würden, keine Stütze finden können. In einer grossen Zahl von Fällen ist es ganz deutlich gewesen, dass die Kokken, die in den Ventrikelwänden angetroffen worden sind und auch in der Ventrikelhöhlung selbst, besonders in älteren Fällen sehr degenerirt gewesen sind, oft ganz vereinzelt und in so hohem Grade verändert, dass es schwierig gewesen ist, sie als Bakterien zu erkennen. Ohne diesem irgend ein Gewicht zuschreiben zu wollen, habe ich diesen Umstand doch erwähnen wollen. Sollten die Bakterien hier früher als in den Meningen aussterben? Sowohl in älteren als auch in jüngeren Fällen ist die Bakterienmenge an den letzterwähnten Stellen im allgemeinen weniger reichlich gewesen als in den Meningen.

Diese Untersuchungen, ebenso wie die das Rückenmark betreffenden Experimente von Homén, Laitinen u. a. geben vorhanden, welches ich[2]) auch in Paris im Anschluss an den Vortrag Marinescos die Gelegenheit hervorzuheben hatte, dass das centrale Nervensystem nicht wie Roger[3]) es behauptet hat „un organe facilement envahi par les agents pathogènes“ (Strept. Staphyl. Coli) ist. Diese Untersuchungen Rogers sind, soviel ich habe finden können, nur kulturell, nicht durch mikroskopische Untersuchung des Gehirns, ausgeführt. Die von ihm gemachte Behauptung stimmt auch nicht mit der von Schlesinger[4]) u. a. ausgesprochenen Ansicht, dass das centrale Nervensystem eine bedeutende Resistenz gegen das Eindringen von Bakterien besitzt, über-

[1]) Biswanger und Berger. Beiträge zur Kenntniss der Lymphcirkulation in der Grosshirnrinde. Virchows Archiv. Bd. 152 p. 525. 1898.

[2]) Cmpt. r. de la section de neurologie du XIII congrès International p. 397.

[3]) Roger. Sur les effets des inoculations microbiennes Cmpt. r. de la Soc. de Biologie. Paris 1898. p. 291.

[4]) Schlesinger. Zur Lehre vom Rückenmarks Abscess. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. Bd X, 1897.

ein. Ich vill hier hinzufügen dass dieser Ausspruch die Verhältnisse aus der menschlichen Pathologie betrifft.

Ich habe schon hervorgehoben, dass man makroskopisch in vielen von diesen Fällen den infectiösen Process auf der geklopften Seite viel mehr entwickelt findet. Auch mikroskopisch kann dieses oftmals beobachtet werden, obgleich im Vergleich vielleicht nicht ebenso prägnant. Die Infiltration und das Vorhandensein von Bakterien ist diffus in den Meningen verbreitet, doch wie gesagt, oft in höherem Grade in der dem Schlage ausgesetzten Seite.

In einer relativ geringen Zahl von Fällen finden wir Streptokokken frei in der Gehirnsubstanz selbst, nicht nur in den infiltrirten Gefässscheiden, liegend. Sie sind in diesen Fällen gewöhnlich in oder in der unmittelbaren Nähe von grösseren oder kleineren Blutextravasaten, die gewöhnlich in den äusseren Teilen des Gehirns angetroffen worden sind, gelegen. Dieser Umstand und bisweilen der Umfang der Blutungen scheinen mir dafür zu sprechen, dass diese am häufigsten auf traumatischem Wege entstanden sind, obgleich einige von ihnen zuweilen durch den infektiösen Processe, der Encephalitis, hervorgerufen worden sind. Diese Herde gleichen oft dem Bilde, das OPPENHEIM [1]) von der akuten hämorrhagischen Encephalitis giebt. „Es fanden sich kleinere und grössere Blutherde, besonders in der Umgebung der Gefässe, ausserdem vereinzelte und kleine Haufen von Blutkörperchen durchs Gewebe zerstreut. Immer vorhanden waren Rundzelleninfiltrate, die teils in den Wandungen der Gefässe sassen und diese umscheideten, teils kleine Herde innerhalb des Entzündungsgebietes bildeten, teils über das ganze Gebiet in weniger dichter Anordnung ausgestreut waren."

In diesen Herden sind die Kokken entweder frei zwischen den Zellen oder in weissen Blutkörperchen gelegen. In nekrotischen Herden, solchen wie im Falle N:o 64 (Fig. 8), wo die Ganglienzellen mehr oder weniger vollständig untergegangen sind, wobei zuweilen nur die Konturen, die „Schatten" derselben nachbleiben, sind die Kokken in diesen Zellenfragmenten liegend angetroffen worden. Die Bakterien sind nämlich in diesen Fällen in ungeheuren Mengen, diffus über den nekrotischen Herd verbreitet, vorgekommen. Sonst habe ich nicht wie BABES [2]) finden können, dass die Bakterien in die Ganglienzellen einwandern, wo sie in den Vakoulen liegen sollten. Wohl ist es oft schwer

[1]) L. c. p. 25.

[2]) BABES. Über den Einfluss verschiedener Infectionen auf den Nervenzellen des Rückenmarks. Berlin. Klin. Woch. 1898. N:o 1—3.

gewesen, die alterirte Zellensubstanz von degenerirten Bakterien zu unterscheiden. Ist es zuweilen vorgekommen, dass man in Nissl Präparat unentschieden gewesen ist, ob Kokken in der Zelle vorgekommen sind oder nicht, hat man wenigstens im Gram-Weigert Präparat mit diesen Bakterien, die die Farbe beibehalten, sich davon überzeugen können, dass sie nicht in den Ganglienzellen gelegen sind. Betreffs der Gliazellen in dieser Hinsicht wage ich mich nicht ebenso bestimmt auszusprechen. Zuweilen habe ich, besonders in dem Ependym, Kokken in den betreffenden Zellen beobachten zu können geglaubt. In den Leukocyten dagegen, besonders in polynukleären aber auch in mononukleären, sind Streptokokken zu wiederholten malen observiert worden. Ich will hinzufügen, dass diese Leukocyten gewöhnlich in oder zwischen den Meningen, in den perivaskulären Räumen in der Nähe der oberfläche des Gehirns, in Plexus chorioideus, in dem Lumen und den Wandungen der Hirnventrikeln vorgekommen sind. Die überwiegende Anzahl bestand jedoch aus polynukleären Leukocyten. Die mononukleären sind gewöhnlich in Fällen, wo die infektirten Tiere einige Tage gelebt haben, observiert worden. Es kommt mir sehr wahrscheinlich vor, dass die Streptokokken am häufigsten an den genannten Stellen, wohin sie durch die Lymph- und Blutbahnen geführt worden sind, und wo sie einen günstigen Ansiedlungsort gefunden haben, in die Leukocyten eingewandert sind. Denn wo weisse Blutkörperchen tiefer im Gehirn längs den perivaskulären oder innerhalb der Blutgefässe observiert wurden, sind selten Kokken beobachtet worden.

Die Alterationen in den Ganglienzellen sind bei diesen infektiösen Zuständen im Gehirn ziemlich diffus verbreitet gewesen, jedoch um die Stellen im Gehirn, wo infektiöse Herde vorgekommen sind, im höheren Grade als an anderen Stellen. Um diese Stellen herum machen sich, ausser dem toxischen Einfluss auch Circulationsstörungen geltend in so fern, dass die Gefässe in den infektiösen Process mit eingezogen gewesen sind. Sonst will ich betreffs der chromatolytischen Veränderungen in den Ganglienzellen hervorheben, dass ich bei diesen Infektionen alle verschiedenen Gradationen der Ganglienzellenalterationen, von einer Undeutlichkeit in der Anordnung der Chromatophilen Elemente in dem Zellenkörper und den Protoplasma Ausläufern, einer beginnenden Feinkörnigkeit in denselben bis auf Zustände eines mehr oder weniger starken Zerfalls und Verschwindens dieser Elemente und des Kernes habe beobachten können. Ein Umstand, den ich observiert habe, ist, dass in einigen Fällen wo das Tier binnen einer Zeit von 12—24 Stunden gestorben, es mir vorgekommen ist, als ob die grossen Pyramidzellen in der Rinde die Zellen wären, in welchen

die beginnende Chromatolyse am deutlichsten sich gezeigt hätte. Dass es so wirklich der Fall ist, will ich nicht mit Bestimmtheit behaupten, jedoch habe ich diese Beobachtung erwähnen wollen, da es ein ganz interessanter Umstand wäre, der a priori sehr glaublich ist, dass Zellen, wie die genannten, die von hoher physiologischer Dignität sind, in einem relativ früheren Stadium als andere Ganglienzellen alterirt würden. Betreffs der Zellen im kleinen Gehirn habe ich auch gesehen, dass die PURKINJE Zellen mehr affizirt gewesen sind als die übrigen Zellen im Rindenlager des kleinen Gehirns. Betreffs derselben hat OSSIPOFF [1]) dasselbe bei Botulismus erwähnt und SCAGLIOSI [2]) bei Maul und Klauenseuche der Rinder. Es wäre ja eine Möglichkeit, dass diese Zellen, sowohl die grossen Pyramidzellen als auch die PURKINJE Zellen, faktisch nicht mehr alteriert wären als andere Zellen in der Rinde aber dass die Chromatolyse hier auf Grund der morphologischen Eigenschaften dieser Zellen leichter zu beobachten wäre als anderswo.

Werden hier einerseits die Tiere, die nur geklopft worden sind andrerseits mit Tieren die sowohl geklopft als auch infektirt worden sind verglichen, zeigt es sich in auffallendem Grade, wie die degenerativen Veränderungen im Gehirn bei diesen später genannten Versuchstieren bedeutend mehr hervorragend sind. Abgesehen von diesen im NISSL Präparat beobachteten mehr oder weniger hochgradigen Alterationen in den Ganglienzellen, die bei nur geklopften Tieren nicht beobachtet worden, wo Impressionen der Knochen des Gehirns nicht vorgekommen sind, müssen wir noch die Veränderungen, die in MARCHI und WEIGERT Präparat sich am deutlichsten gezeigt haben, nennen. Körnchenzellen sind bei den infektirten und dem Trauma ausgesetzten Tieren, besonders in Fällen wo Impressionen vorgekommen sind und wo das lädierte Gehirn zufälligerweise infektirt worden ist, observiert worden. Aber nicht nur um diese hauptsächlich traumatischen Nekrosen sind die erwähnten Degenerationsprodukte observiert worden, sondern auch tiefer im Gehirn, doch hauptsächlich um Blutergüsse tief im Gehirn herum. Diese Blutungen dürften wohl in erster Reihe durch den traumatischen Insult bedingt sein, obgleich natürlich auch das infektiös-toxische Moment, hier eine nicht unwesentliche Rolle gespielt hat. Um diese Stellen herum, in welchen Bakterien fehlen konnten, habe ich schon

[1]) OSSIPOFF. Sur l'influence de l'intoxication botulinique sur le système nerveux central Annales de l'Inst. PASTEUR 1900 p. 769.

[2]) SCAGLIOSI. Untersuchungen über das Centrale Nervensystem bei Maul- und Klauenseuche der Rinder. Deutsche Med. Woch. N:o 12. 1902.

bei Kaninchen, die am dritten Tage nachdem sie infektirt worden, gestorben sind, im Marchi Präparat deutliche „Schollen" und in einigen älteren Fällen Körnchenzellen gefunden. In der Rinde und tiefer im Gehirn sind sowohl im Marchi als auch im Weigert Präparat die degenerativen und die rein destruktiven Processe in den Nervenbahnen häufiger und prägnanter hervorgetreten als bei nur geklopften Tieren (Siehe Fig. 26). Die grosse Bedeutung des Traumas für die Entstehung einer Menge verschieden beschaffener pathologisch-anatomischer Processe in dem centralen Nervensystem wird jetzt ja allgemein anerkannt, besonders dessen ausserordentlich grosse Bedeutung bei dem Vorhandensein entweder eines toxischen, infektiösen oder infectiös-toxischen Agens in dem Organismus. Ich will jedoch im diesem Zusammenhang mich nicht weiter auf dieses höchst wichtige Kapitel einlassen, welches mich hier zu weit führen würde. Diese Experimente scheinen mir doch gute Beweise für die Richtigkeit der Ansichten, zu liefern welche die grosse Bedeutung des Traumas als patogenetischer Faktor nicht weniger für die degenerativen und destruktiven als für die infectiösen Affektionen in dem centralen Nervensystem, erkennen.

Ich habe oben die Anhäufung in diesen Versuchen von Rundzellen in den perivaskulären Räumen erwähnt. Wenn auch in gewissem Grade durch den traumatischen Insult verursacht, dürfte doch dieses Vorkommen von Rundzellen als auch die Kernvermehrung in diesen Versuchen, die reichlich in den Meningen beobachtet worden ist, fast ausschliesslich eine Äusserung des von den Bakterien hervorgerufenen inflammatorischen Processes sein. In einigen älteren Fällen sind augenscheinlich aus den Gefässcheiden stammende Fibroblasten, doch in sehr geringer Menge, um die nekrobiotischen Herde im Gehirn vorgekommen.

Ein gutes Material für das Studium der pathologischen Anatomie des Hirnabscesses haben diese Experimente nicht geliefert, da die Tiere, die sich infektiöse Processe im Gehirn zugezogen haben, gewöhnlich nach einigen Tagen der septischen Krankheit unterlegen sind. Mir scheint es doch, als ob in der überwiegenden Zahl der Fälle keine deutliche Abkapslung vorgekommen sei. In einigen Fällen ist doch eine deutliche Vermehrung und Anschwellung der Glia um die erwähnten Herde beobachtet worden, zuweilen habe ich Fibroblasten und Gliakerne in der nächsten Nähe dieser Herde gesehen.

Kernteilungsfiguren in den Ganglienzellen, bei in diesen Versuchen vorkommenden verschiedenen Zuständen von Reizung, habe ich niemals beobachtet. Auch dürften die Angaben in der Litteratur über das Vorkommen von

solchen bei den vollständig ausgebildeten Ganglienzellen (LEVI [1]), TEDESCHI [2]) jetzt sehr bezweifelt werden, obgleich erst neulich Stimmen sich dafür erhoben haben, dass bei dem erwachsenen Tiere die genannten Zellen ohne pathologische Reizung sich teilen können (DE LA TOUCHE et DIDE [3]) Bisweilen habe ich Ganglienzellen mit zwei vollständig ausgebildeten Kernen und je einem Kernkörper angetroffen. Diese Erscheinung, die auch andere oftmals beobachtet haben, darf doch nicht als ein Beweis dafür, dass die Ganglienzellen bei dem erwachsenen Tiere sich teilen würden, angesehen werden.

Obgleich es feststeht (auch durch Beobachtungen HOMÉNS und KOLSTERS), dass die Gliazellen sich auf mitotischem Wege teilen, habe ich wie auch MARINESCO, bei diesen weder infektiösen noch allein auf Grund des Traumas hervorgerufenen reparatorischen oder proliferativen Processen, nicht Kernteilungsfiguren bei den erwähnten Zellen gefunden, obgleich ich oftmals meine Aufmerksamkeit besonders darauf gerichtet habe. In einer grossen Zahl von Fällen ist es mehr von einer Anschwellung der Gliazellen und der Fasern als von einer Neubildung von solchen die Rede gewesen. Anderseits habe ich doch eine Vermehrung der erwähnten Zellen zu merken geglaubt, besonders in den Ventrikelwandungen, wo jedoch mehrmals, obgleich Meningitis vorgekommen ist, weder Rundzelleneinlagerung noch Vermehrung der Ependymzellen hat beobachtet werden können. Eine Anschwellung der Glia habe ich schon einige Tage nach der Infektirung observiert. Besonders deutlich ist diese in und um Stellen, wo Blutextravasate vorgekommen sind, hervorgetreten. Die Glia hat ihr feinfaseriges Aussehen verloren, ist gequollen und intensiv farbbar geworden (v. GIESON). Auch die den Gefässscheiden von der Oberfläche des Gehirns mitfolgende Glia ist bei diesen infectiösen und traumatischen Läsionen in oben beschriebener Weise verändert gewesen. Diese Eigenschaft der Glia hastig anzuschwellen und Dimensionen anzunehmen, die bedeutend diejenigen überschreiten, die ihr im normalem Zustande zukommen, ist von ausserordentlich grosser Bedeutung bei der Entstehung von Degenerationszuständen, besonders innerhalb der Nervenfasern, welche dieselbe mehr oder weniger stark komprimieren wird. Wahrscheinlich hat diese Aufquellung auch auf dei Lymphcirkulation einen störenden Einfluss, dadurch auch auf

[1]) LEVI: Sulla cariocinesi delle cellule nervoso. Rivista di Patologia nerv. e ment. 1898. Vol. III, fasc. 3.

[2]) TEDESCHI: Anatomisch experimenteller Beitrag zum Studium der Gewebe des Centralnervensystems. Zieglers Beiträge. Bd. 21, p. 43, 1897.

[3]) DE LA TOUCHE et DIDE: Note sur la structure du noyau et la division amitosique des cellules nerveuses du cobaye adulte. Rev. Neurolog. N:o 2, p. 78, 1901.

den Nervenelemente als schädigenden Faktor einwirkend. Eine Glia im Zustande der Anschwellung vom selben Aussehen, wie ich hier oben geschildert habe, hat Köppen [1]) bei einer Person, die binnen 12 Tagen im Anschluss an eine traumatische, infektiöse Encephalitis starb, beschrieben.

---

[1]) Köppen l. c.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach Infect. gelebt	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
146	2250 1600	0,75 in d. Ohrenvene.	Gleichzeitig als infect.	8	Sugillation im Zellgewebe unter d. geklopft. Stelle. Cranium intakt. Eine kleinere epidurale Blutung unter d. geklopft. Stelle. Pia sehr oedematöse, links sehr injicirt. Seropurulent. Ansammlung in d. Pericardialhöhle; in d. Herzmuskulat. kleinere Abcsessen, in d. Nieren auch kleinere Abcsessen. Perit. + Milz + Leber + Nieren + Gehirn + Zellgewebe +	Reichl. kleinzellige Ansammlung in d. Meningen und zahlreich vorkommende Kokken in sowohl Meningen als Ventr.; Gefässe straff blutgefüllt mit erweiterten perivaskulären Räumen. Ependymzellen geschwollen; Tangentialfasern wie zerfallen in kleineren Bruchstücken.	Meningitis	In agone getödtet. 96 % Alc. Müller Nissl. v. Gieson. Weigert.
147	1900 1400	1,5 in d. Ohrenvene.	„	7	Unbedeutl. Blutung im Zellgewebe unter d. geklopft. Stelle. Cranium unverletzt. In der Pia reichl. graues Oedem; Piavenen besonders links injicirt, Gehirnsubst. links mehr bluterfüllt als rechts. Gehirn + Perit — Milz + Leber +	Pia von zieml. gewöhnl. Blutgehalt; stellweise um d. Gefässen in gering. Grade Leukocyten. Besonders in d. Rindensubst. aber auch in d. centralen. Ganglien und in d. weissen Subst. von ganz kleinen zu grösseren, runden mit Leukocyten stark infiltr. Partien, wo zahlreiche Kokken gesehen werden. Diese kleinen Abcsesse bestehen von trombocirt. Gefässen. Ganglienzellen nicht in d. Gegend nächst diesen Abscessen zu sehen; Gliawebe um diesen etwas gequollen, starker gefärbt.	Abcsessus multipl. cerebri	4 % Formol. Müller. Nissl. v. Gieson. Weigert.
148	1700 1500	„	Nicht geklopft.	3½	Meningen leicht injicirt; übrigens nichts zu bemerken. Im Herzen und Nieren zahlreiche kleine Abscessen Stafylokokken wachsen vom Gehirn und übrige Organe.	In d. Rinde im Frontalschnitt durch d. mittl. Teilen d. Gehirns befindet sich ein Abscessus, in ein trombosirt. Gefäss entstanden; Kokken in Menge werden dort gefunden.	Abcsessus cerebri	96 % Alc. Müller. Nissl. v. Gieson. Weigert.
149	2050 1800	1,0 in d. Ohrenvene.	Gleichzeitig als infect.	4	Meningen links viel mehr injicirt als rechts, leicht oedematöse; an verscheidenen Stellen im Gehirnsubst. kleinere punktformige Blutungen. Blut + Milz + Perit —	Wie in N:o 147.	Abcsessus multipli cerebri	In agone getödtet v. Gehuchten. Müller. Marchi. Nissl. v. Gieson. Weigert.
150	1400 1300	0,5 in d. vena saphena.	„	2	Eine kleinere Blutung im Zellgewebe unter d. geklopft. Stelle. Cranium	Zieml. straffgefüllte Blutgefässe, besonder in d. Rinde, übrigens nichts besonderes.	—	v. Gehuchten. Müller. Nissl. v. Gieson. Weigert.

					intakt. Meningen etwas oedematöse und besonders links injicirt. Milz + Leber + Blut — Gehirn +			
151	1500 1450	0,5 in d. vena saphena	Gleichzeitig als infect.	1	Reichl. Sugill. im Zellgewebe unter d. geklopft. Stelle. Eine c:a 1 cm. in Diameter messend. runde Infraction. Reichl. epidurale Blutung, besonders unter d. fract. Partie, aber auch rechts und sich über d. ganze kleine Gehirn und d. obersten Teilen d. Rückenmarks streckend. Pia injicirt, oedematöse. Hirnsubst. besonders links straff blutgefüllt. Gehirn + Blut + Milz — Leber —	Wie im vorigen Falle.	—	v. Gehuchten. Müller. Nissl. v. Gieson. Weigert.
152	1800 1450	„	„	2	Sugill. im Zellgewebe unter d. geklopft. Stelle. Cranium intakt. Durch d. eitrig infiltr. Dura sieht man besonders um d. Medianfissur ein etwas eitriges Exsudat. Pia stark injicirt, sehr oedematöse. Gehirn + + Leber — Blut +	In Pia hier und da kleinere Blutungen. Pia und d. subpiale Gewebe stellweise stark kleinzellig infiltr. besonders um d. Gefässen, dessen Scheiden oft mehr oder weniger reichl. kleinzellig eingelagert sind. In hier genannten Partien einzelne Kokken. Gefässe im Gehirn, meist in d. Rinde, links von d. Mittellinie straff blutgefüllt, mit erweiterten perivaskulären Räumen. Im Schnitt durch d. mittl. Teilen d. Frontallobe, links v. d. Mittellinie in d. Grenze zwischen d. Rinde und Marksubst. eine kleinere, cirkelrunde von d. Umgebung sich scharf abzeichnend. Partie mit Leukocyten infiltr. wo zahlreiche in Gruppen liegende Kokken gesehen werden, sowohl in d. Leukocyten als zwischen einzelne rothe Blutkörperchen, stark degenerierte Ganglienzellen, körnige Zellen, etwas grösser als weisse Blutkörperchen und Gliakernen werden in dies. Herde gesehen; wo Kokken zahlreicher in d. Mittelpartie als in d. periferen Teilen vorkommen. Ein in Gieson präp. schwach gefärbt. an Zellen und Kernen entblösste Partie scheidet diese Herde von d. Umgebung. Glia in d. Herde gequollen stärker als anderswo gefärbt. Eine ähnliche Herde als die obenbeschriebene wird links in d. grauen Subst. um d. Aqueduct Sylwii angetroffen. Diffuse chromatolyse.	Meningitis Abscessus cerebri	Dura in ungefärbten frischen Zustände untersucht. Besonders reichl. weissen Blutkörperchen zu sehen. v. Gehuchten. Gram-Weigert. Toluidin. Nissl. v. Gieson.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches. beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung.	Bemerk.
153	1250 1100	0,5 in d. vena saphena	Gleichzeitig als Infect.	1	Etwas blutig infiltr. Zellgewebe unter d. geklopft. Stelle. Cranium intakt. Ein subdural. Blutgerinnsel von der Grösse einer Bohne unter d. geklopft. Stelle; Corticalis hierunter blutig infiltr. Pia ebenso, oedematöse.	Kleinere Blutungen in d. Pia und in d. Rinde an beiden Seiten. Bakterien nicht gefunden.	—	Müller. v. Gehuchten, Gram-Weigert, Nissl, Toluidin, v. Gieson.
154	1300 1200	„	„	1	Sugillation unter d. geklopft. Stelle. Cranium intakt Durch d. Dura sieht man besonders längs d. Mittelfurche ein graues exsudat; Pia reichl. oedematöse injicirt. Gehirnsubst. links straff bluterfüllt, Gehirn + + Zellgewebe + (11 Colonien) Milz + (11 Colonien) Blut + (20 Colonien).	Kleinere Blutungen hier und da in Pia, reichligst links. Nur im geringer. Grade zellig infiltr. mit Kokken. Im Schnitt durch d. hinteren Teilen d. Frontallobe sieht man in d. Rinde 6 kleine, naho einander liegende Abscessen, mit Kokken gestreut. In ein. v. diesen hat d. Schnitt ein Gefäss getroffen. dessen Lumen mitt Leukocyten und Kokken voll ist.	Meningitis. Abscessus multipl. cerebri.	Müller, v. Gehuchten, Gram-Weigert, Nissl, v. Gieson.
155	1450 1400	„	„	1	Sugill. unter d. geklopft. Stelle. Cranium intakt. Pia links wie auch d. Gehirnsubst. an d. selben Seite reichl. injicirt. Subarachnoidalflüssigkeit blutig. Etwas Oedem in Pia. Gehirn + (9 Colonien) Zellgewebe + (21) Leber — Milz — Blut —	Zieml. erweitert. Gefässe in d. Pia und Gehirn rinde; etwas Blutansammlung in d. Ventrikel.	—	Müller, v. Gehuchten, Gram-Weigert. Nissl. v. Gieson.
156	1600 1400	„	Nicht geklopft.	2	Vom Gehirn nichts zu bemerken. Allgem. septische Sympt. Blut + Gehirn —	Im Gehirn etwas Hyperämi.	—	Wie vorig.
157	2150 1900	„	„	2	Wie voriger Fall.	Wie voriger Fall.	—	D:o D:o
158	2400 2300	0,25 in d. Ohrenvene	„	14	Vom Gehirn nichts zu bemerken. In ein. Urether. unmittelbar vor d. Abgang von d. Niere eine mandelgrosse käsige Massen Harn Eiter haltend. Blut — Milz + 2 Colonien. Gehirn —	Wie voriger Fall.	—	D:o D:o
159	1600 1250	„	Gleichzeitig als infect.	2	Verbreitete Blutung im Zellgewebe. Eine kleinere Splitterfractur links im Parietalknochen unter d. geklopft. Stelle. Sowohl epi-als subdurale	Kleinere Blutungen hier und da in d. Pia, zieml. reichl. Hyperämie im Gehirn.	—	96 % Alcohol. v. Gieson. Nissl.

					Blutansammlung links unter d. fract. Partie. Pia oedematöse. Gehirnsubst. hyperämisch. Blut + Milz + Leber +			
160	1750 1400	0,25 in d. Ohrenvene	Nicht geklopft.	5	Nichts vom Gehirn. Eitrige Peritonit. Blut + + Gehirn —	Nichts besonderes.	—	D:o D:o
161	2000 1350	„	Gleichzeitig als infect.	44	Unter d. Haut sieht man etwas links von d. Mittellinie über d. Parietalknochen eine weissgelbe, erbsengrosse Masse, welche durch eine Fissur im Knochen sich gegen d. Kranialhöhle streckt und besteht d. Bedeckung von dies. erbsengrossen Bildung aus d. Dura; unter d. selben findet man reichl. Menge Eiter. Mittl. Teil d. linken Hemisfäre in Folge d. Druckes vom Eiter, deutlich deformirt, eingedrückt. An d. hinteren Teil d. linken Hemisfäre, etw. links von d. Mittellinie eine ungefähr erbsengrosse Partie von gelbgrüner Farbe, unter d. fract., leicht eingedruckten Partie d. Parietalknochens. Eiter steril, auch kann nicht in deck. Glaspräp. von d. selben Bact. gefunden werden. Gehirn — Blut — Leber —	Im Schnitt durch d. vorderen Teilen der Frontallobe sieht man links die Pia und d. subpiale Gewebe vielleicht etwas verdickt und etwas reichl. als gewöhnlich mit Kernen gestreut. Besonders scheinen die Gefässcheiden um d. von d. Convexität gegen d. Gehirn gehend. Gefässe scharf hervorragend zu sein mit Kernen gestreut. Gefässwände auch etwas verdickt. Das oben gesagte rechts nicht so deutlich hervortretend, die Verhältnisse gleichen hier viel mehr d. normale. In d. hintersten Teil d. Frontallobe sieht man an d. Convexität links von d. Mittellinie das subarachnoidalraum sehr erweitert und gefüllt mit einer Körnigen, von zerfallenen Zellen und Kernen bestehend. Masse. In d. Rinde hierunter etw. Kernvermehrung, Glia Leukocyten und Bindegewebszellen. Im Schnitt durch d. mittl. Teilen d. Parietalloben in d. Rinde links von d. Mittellinie, eine reichl. kleinzellsinfiltr. besonders um d. Gefässcheiden. In dies. Partie d. sich durch d. Rindenlager streckt, sind die Ganglienzellen besonders in d. oberen Teilen d. Rinde so gut wie ganz verschwunden, nur Fragmente d. selben vorhanden, länger hinein treten sie wieder vor, obgleich alterirt mit wie zerrissenen Zellkörperchen, Kerne und Kernkörper oft excentrisch, hypertingirt. Eine scharfe Grenze zwischen dies. Herde, wo übrigens eine Menge von Zellen und Zellenfragmenten vorkommen, und den umgebenden Teilen nicht zu finden. Auch in hierunter lieg. centr. Ganglien ist d. Glia vermehrt. Ganglienzellen im Allgemein im Gehirn in feinkörn. Chromatolyse. In Weigert präp. durch d. oxipit. Lobe scheinen in d. Rinde vorkommenden. Nervenfäden in zu fast gleich. Grade reduciert und wariquös gequollen; dies betrifft besonders die Tangential-	Abcsessus subduralis. Meningoencephalitis	Müller. v. Gehuchten. Marchi. Nissl. v. Gieson. Gram-Weigert. Weigert.

No	Gewicht beim Anfang des Versuches; beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
						fasern; auch Rarefication d. Fäden in d. inneren Capsel. vorhanden. In Marchi präp. durch d. oxipit. Lobe (Rinde verloren gegangen) in d. weissen Subst. zieml. zahlreiche Schollen. Vom kleinhirn nichts zu bemerken. Bakterien nicht gefunden.		
162	2700 2400	2,5 in d. Ohrenvene	Gleichzeitig als infect.	2	Eine kleinere Sugill. im Zellgewebe unter d. geklopft. Stelle. Margo supra orbit. frakt., durch d. straffgespannt. Dura sieht man links von d. Mittellinie eine kleinere Blutung über d. mittl. Teilen d. Gehirns. Pia und Gehirnsubst. besonders links sehr hyperämisch; in d. Pia ein seröres leicht unklares exsudat, deutligst links und längs d. Mittellinie. Gehirn + Blut + Milz + einzelne, im Zellgewebe +	Pia überall kleinzellig infiltr. Blutungen in d. selben und in d. Hirnrinde, besonders in d. Frontallobe links. Erweiterte perivaskuläre Räume. Diffuse chromatolyse, etw. Exsudatansamml. in d. Ventr. Bakt. reichl. in d. Pia gegen d. Subarachnoidalraum.	Meningitis	4 % Formal. Nissl. v. Gieson.
163	1900 1800	2,0 in d. Ohrenvene	„	1	Sugill. zwischen d. intakt. Knochen und d. Haut. Dura weniger durchsichtig als gewöhnlich, eine etwas trübe blutige Flüssigkeit unter d. selben, besonders links über d. mittl. Teilen d. Gehirns. Pia sehr oedematöse, besonders links reichl. injicirt. Gehirnsubst. von rosenrother Farbe, Rinde unter d. geklopft. Stelle geschwollen von etw. gelblicher Farbe, sich scharf v. umgeb. Partien abzeichn. Gehirn links + +, rechts 10 Colonien, Blut, Milz, Leber, einzelne, Peritoneum −	Kleinzell. Ansamml. im Subarachnoid. raum und Pia, reichl. links und auch etw. Leukocyteneinlagerung in d. äusserst. Lagern d. Rinde links, Stafylokokken werden hier und in d. Ventr. gefunden; einzelne Leukocyten in d. Ventr. und im Plex. chorioid. Etw. Blutung in d. Pia und in d. Rinde besonders links. In d. Cervikalmark ein klein. Abcsess in d. vord. Hörn., mit Kokken.	Meningoencephalitis. Abcsessus medullae spinalis.	4 % Formal. Nissl. v. Gieson. Touluidin-blau. Gram-Weigert.
164	1950 1900	„	„	1	Zellgewebe und Parietalknochen an d. geklopft. Seite etwas injicirt. Pia oedematöse injicirt, mehr links, Gehirnsubst. etw. blutgefüllt. Gehirn + Milz + Leber + Perit. + Blut +	Etwas Blutung in d. Pia besonders links. Gefässe überall recht straff blutgefüllt. Unsicher ob einzelne Kokken in d. Pia gefunden werden.	—	4 % Formal. Müller. Nissl. v. Gieson.

III. Versuche mit Staphylococcus.

Die obenstehenden Tabellen enthalten eine Schilderung über 19 Versuche mit intravenöser Injektion einer Staphylokokken-Bouillonkultur. Wir haben hier 14 Kaninchen die gleichzeitig geklopft und infektirt worden sind. Die Resultate, die sich hier nicht ganz ebenso schön wie in den Versuchen mit Streptokokken stellen, zeigen jedoch die grosse Bedeutung des Traumas für eine Lokalisation im Gehirn von im Gefässsystem kreisenden Staphylokokken.

Von den oben erwähnten 14 Tieren zeichnen wir 8 positive Fälle an, von 5 Kontrolltieren einen positiven. Ob jedoch das Trauma in einigen von diesen überhaupt einen Einfluss anf die Entstehung der infektiösen Krankheit ausgeübt hat, lasse ich dahingestellt, mir scheint als ob vielleicht eine Reducirung der Anzahl der positiven Fälle das Richtigste wäre, und dieses auf Grund von Ursachen, die aus dem Folgenden hervorgehen werden.

Betrachten wir die obenstehenden Resultate in den Tabellen, finden wir einen ganz interessanten Umstand, der nur in vollkommener Übereinstimmung mit den allgemeinen Eigenschaften des Staphylococcus steht, ich meine die in diesen Versuchen relativ oft vorkommenden grösseren oder kleineren, scharf von der Umgebung abgegrenzten Abscesse oder Abscesschen. Bildungen von demselben Aussehen und derselben Beschaffenheit fanden wir nicht in den Versuchen mit Streptokokken, wir sahen im Gegenteil wie diese Bakterie nicht lokal, sondern längs den Lymphbahnen verblieb, so zu sagen erysipelatös im Gehirn fortschritt. Die Staphylokokken sind in den betreffenden Fällen, in die Blutbahnen eingespritzt, in Form von kleinen Embolien zuweilen ins Gehirn geraten und haben dort, wie ich es in diesen Versuchen in den übrigen Organen gesehen habe, einige oder mehrere embolische Abscesse hervorgerufen. Solche Hirnabscesse sind bei 5 von diesen 19 Kaninchen vorgekommen, zugleich bei einem Tiere, N:o 163, ein Abscess im Rückenmark. In drei von diesen Fällen, N:o 146, 147 und 148 ist keine andere Bakterienlokalisation im Gehirn angetroffen worden. Ich denke, dass das Trauma in den Fällen 146 und 147, wo Meningitis fehlt, wenig ausgerichtet hat, im Versuche 148 ist kein Trauma vorgekommen, sondern diese beginnenden Abscessbildungen sind ebenso wie in den Fällen 152, 154 und 163 wahrscheinlich nur auf embolischem Wege entstanden. Irgend welche Traumatische Läsionen in diesen und um die mit Leukocyten und Kokken vollgepropften Gefässlumina herum habe ich nicht beobachten können. Eine Möglichkeit wäre, dass das

Trauma, indem es die Intima lädirte in den Gefässwandungen eine Stelle, wo die Bakterien und die weissen Blutkörperchen so zu sagen — hätten anhaften können, zustandegebracht hätte, und wo somit eine Trombus entstanden wäre. Vielleicht sind diese mit Leukocyten und Kokken vollgepropften Gefässlumina, aus welchen die Infiltration später durch die Gefässwandungen und in die nächst umgebende Hirnsubstanz gedrungen ist, noch häufiger vorgekommen als ich angegeben habe, denn mit den Dimensionen die einige von ihnen besitzen, konnten sie der Aufmerksamkeit entgehen, auch da in das Gehirn nur hier und dort eingeschnitten worden ist, und mikroskopische Präparate nur in geringer Anzahl von jedem Gehirn verfertigt worden sind.

Nach einer Reducirung von zwei von der Anzahl der positiven Fälle, sind somit sechs übrig, bei welchen Meningitis vorkommt; bei fünf nur infektirten Tieren giebt es keines mit Meningitis. Bei vier von den 14 geklopften Tieren kam Fractur des Schädels vor; von diesen hatten zwei Meningitis. Die Abscesse, welche ziemlich scharf von der umgebenden Partie abgegrenzte Bildungen gewesen sind, haben meistens aus runden, aus poly- und mononukleären Leukocyten, roten Blutkörperchen und Fragmenten von Zellen und Kernen gebildeten Anhäufungen bestanden, in welchen zahlreiche Kokken vorgekommen sind. Diese Kokken sind auch, obgleich spärlich hier in den Leukocyten beobachtet worden. Abscesse dieser Art sind in zwei Fällen bei Tieren, die nur einen Tag nach dem Einspritzen der Bouillonkultur gelebt haben, observirt worden. In dem einen von diesen Fällen (N:o 154) konnte man deutlich sehen wie in einem in Trombosirung begriffenes Blutgefäss, welches Kokken in Menge enthielt, diese Kokken auch in und unmittelbar ausserhalb der Wandung sichtbar waren. In dem anderem Falle kam der Abscess in dem cervikalen Teil des Rückenmarks, in dem einen vorderen Horn vor. Eine Membran um die genannten Abscesse habe ich nicht gefunden. Sie waren allerdings alle von sehr jungem Datum, der älteste Fall (N:o 147) nur 7 Tage. Die Glia um dieselben herum war etwas angeschwollen und stärker gefärbt als anderswo, eine Neubildung derselben scheint dort kaum vorgekommen zu sein. Auch habe ich um diese Herde Fibroblastern nicht observirt, die doch andere, wie BARBACCI [1]), DE GAETANO [2]) u. a. bei direkter Inokulation ins Gehirn einer Staphylokokkenkultur haben entstehen sehen in der infektirten Par-

[1]) BARBACCI: Sull'istologia patologica dell'ascesso cerebrale sperimentale. Rivista di Pat. nervosa e mentale. fasc. 9. 1897.

[2]) DE GAETANO: Ricerche sperimentali sulla genesi delle suppurazioni cerebrali. Riforma Medica N:o 64, 65. 1899.

tie und um dieselbe herum. Die Ganglienzellen in diesen Herden und um dieselben haben in jüngeren Fällen noch unterschieden werden können, obgleich jedoch stark alteriert, in einigen älteren Fällen sind sie vollkommen untergegangen. Kernteilungsfiguren habe ich hier in den Ganglienzellen nicht beobachtet. De Gaetano behauptet solche in den Ganglienzellen etwas weiter entfernt von der infektirten Partie im Gehirn belegen beobachtet zu haben. Im Falle N:o 161, wo das Tier 44 Tage nach der Einspritzung von Staphylokokkenkultur lebte, und bei welchem ein begrenzter subduraler Abscess vorkam, wurden in der unten belegenen abgeplatten Partie des Gehirns eine deutliche Vermehrung der Glia und von den Gefässwandungen ausgehende Bindgewebsproliferation angetroffen. Auch diese Partie, in welcher Ganglienzellen und Nervenfasern mehr oder weniger vollständig untergegangen waren, war nicht durch irgend welche Membran-Bildung von der umgebenden Hirnsubstanz abgegrenzt, im Gegenteil ging dieselbe allmählich in die angrenzenden Gewebe über. Unmittelbar unter dem subduralen Abscess kam reichliche Rundzellenanhäufung vor, welche auch allmählich um den angrenzenden Bezirk abnahm.

Ich habe schon früher angedeutet, dass die Tangentialfasern und die übrigen tiefer in der Rinde liegenden Nervenbahnen in diesen Versuchen, in welchen ein Trauma auf den Kopf eines Tieres applicirt worden ist, oft alterirt sind. Auch in diesen Versuchen mit Staphylokokken scheint der Zerfall der erwähnten Fasern deutlicher hervorzutreten als bei nur geklopften, nicht infektirten Tieren.

Ausser der genannten Verschiedenheit zwischen den Versuchen mit Streptokokken und Staphylokokken habe ich kaum eine andere gefunden als möglicherweise die, dass die Staphylokokken eine etwas reichlichere Leukocytenanhäufung als die Streptokokken hervorzurufen scheinen, deren positiv chemotaktischen Eigenschaften somit auch in diesen Versuchen geringer als die der Staphylokokken gewesen sind.

Die längste Zeit, während welcher ich im Schnitt Staphylokokken habe antreffen und auch kulturell aus dem Gehirn habe nachweisen können, sind 8 Tage gewesen. Die Anzahl der Versuche hierbei ist jedoch zu gering, als dass dieser Ziffer einen grösseren Wert beigemessen werden könnte. Ich verfüge nämlich nur über zwei Fälle, in welchen die Kaninchen länger als 8 Tage lebten. Betreffs dieser ist es unsicher, ob das eine (N:o 158), das zwei Wochen lebte, überhaupt Staphylokokken im Gehirn gehabt hat; das Tier ist nicht geklopft worden. Das andere, (N:o 161), das 44 Tage nach der Infektirung lebte, zeigte einen subduralen Abscess, etwas grösser als eine

Erbse, bei einer vorhandenen Fissur im linken Parietalknochen. Weder kulturell noch im Deckglaspräparat von dem etwas eingetrockneten Eiter konnten Staphylokokken nachgewiesen werden.

Ich verfüge über eine Serie von 20 Kaninchen, in welche 0,5 cm^3 allzu virulenter Staphylokokkenkultur intravenös eingespritzt wurde. Das Resultat dieser Serie, in welcher die Tiere zu verschiedenen Zeiten im Verhältnis zum Zeitpunkt des Einspritzens geklopft wurden, ist ziemlich negativ, da die halbe Anzahl schon binnen der ersten 24 Stunden nach der Infektirung starben; die übrigen lebten einige Tage länger. Unter diesen 20 Tieren kamen nur zwei positive Fälle vor, beide geklopft, das eine einen Tag vor der Einspritzung, das andere am selben Tage; 4 Tiere wurden nur infektirt; 3 wurden fünf Tage, 2 drei Tage, 3 einen Tag vordem die Infektirung geschah geklopft; 3 wurden am selben Tage, 2 zwei Tage und 3 vier Tage nach der Einspritzung geklopft. Diese Serie, in welcher die Widerstandskraft der Tiere gegen die injicirte virulente Bakterienmenge zu gering war, halte ich einer weiteren Erwähnung nicht wert.

IV. Versuche mit Pneumokokken.

N:o	Gewicht beim Anfang des Versuches: beim Sterben des Tieres	Volym in cm³ der injicirten Kultur	Zeit des Klopfens im Verhältniss zu der Infection	Anzahl Tage nach der Infect. gelebt.	Das Resultat der Sektion und der Bakteriologischen Untersuchung	Resultat der Mikroskopischen Untersuchung	Diagnose mit Bezug auf der mikroskopischen Untersuchung	Bemerk.
165	1250	1,5 in vena saphena.	Gleichzeitig als inficirt.	1	Zellgewebe unter d. geklopft Stelle blutig infiltr. Cranium intakt. Piavenen straff gefüllt, in d. Pia reichl. graues Oedem. Gehirn + Blut + Leber + Milz +	An d. geklopften Seite sowohl in d. Rinde zahlreiche kleinere Blutungen. Im Pia stellenweise besonders um d. Blutungen reichlich etwas lanzettförmige Kokken sowohl frei liegend als in d. recht seltenen Leukocyten. Längs d. etwas infiltr. Gefässcheiden gehen diese Kokken etwas ins Gehirn sich an d. Gefässwänden haltend. Ausserdem sieht man in d. oberen Lagern d. Rinde hier und da um d. Gliazellen Kokken, manchmal kommt es vor als ob sie in d. Gliazellen selbst lägen. In d. Ventr. etwas rote und weisse Blutkörperchen ansammlung und zahlreiche Kokken. Ependymzellen sehr gequollen.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. v. Gieson. Hämatoxylin eosin.
166	1000	„	Nur infect.	1	Meningen œdematöse, sehr injicirt. Gehirn +	Im Pia Kokken und Leukocyten, doch in geringerem Grade als im vorigen Falle.	Meningitis.	D:o d:o
167	2050 2000	0,25 in d. vena saphena.	Gleichzeitig als infect.	2	Etwas Sugillation im Zellgevebe. Cranium intakt. Durch d. straff gespannt. Dura sieht man unklares Exsudat. Pia injicirt, œdematöse. Kleinere punktformige Blutungen im Gehirn an verschiedenen Stellen. Milz + Blut + Perit — Gehirn + Leber + Lunge +	Deutliche Meningitis mit Kokken sich zur Pia haltend. Hier und da im Gehirn, in d. Gefässcheiden sieht man Kokken, auch in d. Ventrikeln.	Meningitis.	D:o d:o
168	1850	„	Nur infect.	—	Bleibt am Leben. Wiegt nach einem Monat 1700 gr.	— — — — — — — — — — — — —	—	— —
169	1300 1200	0,5 in d. vena saphena.	Gleichzeitig als infect.	2	Im Zellgevebe etwas blutige eitrige Flüssigkeit. Eine Splitterfractur im linken Parietalknochen. Dura unter d. fract. Stelle stark blutig infiltr. mit deutl. eitriger Flüssigkeit bedeckt. Pia sehr injicirt; um d. Gefässen sicht man seropurulent. Exsudat. Gehirnsubst. œdematöse etwas blutpunktirt. Gehirn +	Wie N:o 165.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. Eosin hämatoxylin.

170	1300 1250	0,5 in d. vena saphena.	Nur infect.	2	Pia leicht œdematöse, übrigens vom Gehirn nichts zu bemerken.	In d. Blutgefässen sieht man hier und da Diplokokken. Leukocyten werden nicht gefunden	—	D:o d:o
171	1725 1650	„	5 Tage vor d. Infect.	2	Keine Sugillation. Cranium intakt. Pia injicirt, œdematöse. Milz ungewöhnlich gross. Leber + Blut + Gehirn + Milz +	Einzelne Leukocyten in d. Pia und in d. Gefässscheiden. Kokken doch recht selten vorhanden. Gefässe straff gespannt.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. Eosin. Hämatoxylin.
172	2000	„	„	—	Bleibt am Leben, Gewicht nach einem Monat 1925 gr.	— — — — — — — — — — — —	—	— —
173	1750 1200	„	„	17	Keine Sugillation. Cranium unverletzt. Vom Gehirn nichts zu bemerken. Gehirn — Blut —	Pia besonders um d. Medianfissur etw. verdickt, inderselben hier und da einzelne Leukocyten. Von d. Ventr. nichts zu bemerken.	—	4 % Formal. Nissl. Eosin hämatoxylin.
174	1200 1150	„	3 Tage vor d. Infect.	1	Sugillation. Splitterfractur, unter d. Dura leicht trübe, blutige Infiltration in der Pia. Piavenen sehr erweitert. Gehirnsubst. sehr bluterfüllt.	Im d. Pia und Gefässscheiden hier und da im Gehirn Kokken und Rundzelleninfiltration.	Meningitis.	D:o d:o
175	1250	„	„	—	Bleibt am Leben, Gewicht nach einem Monat 1200 gr.	— — — — — — — — — —	—	— —
176	1050 1000	„	„	4	Keine Sugillation. Cranium intakt. Piavenen recht straffgefüllt, mehr links, Pia œdematöse. Gehirn + Blut + Perit — Leber —	In der Pia, besonders um d. Gefässen reichl. Leukocyten Einlagerung, auch in d. Gefässscheiden; im Gehirn einzelne poly- und mononucleäre Leukocyten. Einzelne degenerierte Kokken hier und da in Gehirn.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. Eosin Hämatoxylin.
177	1800	„	Gleichzeitig als infect.	—	Gewicht nach einem Monat 1425 gr.	— — — — — — — — — — — —	—	— —
178	1650 1350	„	„	2	Reichl. Sugillation. Splitterfractur; Pia sehr œdematöse, injicirt. Gehirn + Leber + Blut + Milz sehr angeschwollen.	Starke Leukocyteninfiltr. im Pia und d. Gefässscheidem im Gehirn. Kokken in Menge. Ependymsehr gequollen. Etwas Exsudat in d. Ventrikeln.	Meningitis.	4 % Formal. Nissl. Eosin-hämatoxylin.
179	1225 1175	„	„	1	Geringe Sugillation. Cranium intakt. Pia œdematöse, links injicirt. Gehirn +	Etwas kleinzellige Infiltr. in der Pia, Kokken werden dort gefunden.	Meningitis.	D:o d:o
180	1200	„	3 Tage nach d. Infect.	—	Gewicht nach Einem Monat 1225 gr.	— — — — — — — — — — — —	—	—
181	1600	„	„	—	Gewicht nach einem Monat 1500 gr.	— — — — — — — — — — — —	—	— —
182	2150	„	„		Gewicht nach einem Monat 1925 gr.	— — — — — — — — — — — —	—	— —
183	1900 1700	„	Nur infektirt.	2	Pia œdematöse. Die Piavenen sehr gefüllt. Gehirn +	Pia kleinzellig infiltrirt, Kokken enthaltend.	Meningitis.	4 % Formalin. Nissl. Hämatoxylin—eosin.
184	1750 1700	„	„	2	Nicht besonders. Gehirn +	Kokken nicht aufzuweisen, in der Pia einzelne Lenkocyten.	—	— —
185	2250 2150	„	„	3	Wie N:o 183.	Wie N:o 183	Meningitis.	— —

Um zu besseren Resultaten als zu denen, zu welchen ich in diesen Versuchen mit Pneumokokken gelangt bin, zu kommen, wäre es vielleicht nötig gewesen, zuerst mit kleinen und steigenden Dosen allmählich die Tiere auf dieselbe Weise zu immunisieren, wie, wie ich schon erwähnt habe, BÉZANZON un GRIFEON [1]) in ihren Experimenten mit dieser Bakterie es getan haben. Sie haben nämlich sowohl durch eigene als auch durch frühere Untersuchungen mit diesem für Kaninchen höchst pathogenen Diplococcus gefunden, dass es auf grosse Sshwierigkeiten stiess eine Dosis von der Wirkung zu finden, dass sie nicht allzu hastig tötete, aber zugleich doch einen gewissen Effekt zu stande brachte. Aber da hier die Versuche sowohl mit Pneumokokken als auch mit Staphylokokken und Typhus Bakterien nur in der Absicht gemacht worden sind, meine übrigen Experimente zu kontrolliren, und da ich gefunden habe, dass auch hier, wenn auch nicht ebenso deutlich wie bei den Versuchen mit Streptokokken, die Bedeutung des Traumas als beförderndes Moment hervortrat, schien es mir dass diese Untersuchungen nicht eigentlich an Wert gewinnen würden, wenn sie mit immunisierten Tieren fortgesetzt würden.

In den hier unten stehenden Versuchen sind 48 Stunden alte Kolonien auf schiefem Glycerinagar in 5 cm^3 sterilisirter physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt worden, wovon später die in den Tabellen angegebenen Mengen in Vena saphena eingespritzt wurden. Die Dosen, die somit ziemlich stark verdünnt gewesen sind und Kokken enthalten haben, welche, indem sie 48 Stunden in Termostat wachsen, etwas geschwächt gewesen sind, zeigten sich im allgemeinen zu hastig tötend.

Von den obenstehenden 21 Versuchen gehören 15 zu derselben Serie und sind mit 0,5 cm^3 von der schon früher angegebenen Pneumokokkenaufschwemmung injicirt. Die übrigen 6 Kaninchen sind je zwei und zwei mit Aufschwemmung aus verschiedenen Röhren und zu verschiedenen Zeiten injicirt worden. Ich will hier nur in Kürze die gewonnenen Resultate untersuchen, die in Résumé sich folgender Weise darstellen.

---

[1]) Loc. cit.

Résumé der Versuche mit Pneumokokken.

Geklopft	Anzahl der Tiere	Positive Fälle	Mit Fractur
Am selben Tage als infektirt .	6	5	2+
3 Tage vordem infektirt . . .	3	2	1+
5 „ „ „ . . .	3	1	—
3 „ „ „ . . .	3	—	—
Summe	15	8	3+
Nur infektirt	6	3	—

Die Anzahl der positiven Fälle ist in diesen Versuchen besonders gross, da von diesen 21 Tieren 11 Meningitis gehabt haben. Aber auch hier herrscht ein ziemlich grosser Unterschied besonders zwischen den Tieren die gleichzeitig geklopft und infektirt wurden und den Kontrolltieren, indem die Anzahl der positiven Fälle bei den ersten 84 % bei den letzteren 50 % ist. Die Resultate dieser wenigen Versuche gehen doch hautpsächlich in derselben Richtung wie in den Versuchen mit Streptokokken.

Hinsichtlich des Vorkommens der Pneumokokken im Gehirn und ihrer Art und Weise sich dort auszubreiten, erinnern sie recht viel an die Streptokokken. Solche gut abgegrenzte Abscesse, die wir bei den Versuchen mit Staphylokokken nicht selten observierten, sind hier nicht vorgekommen. Die Pneumokokken scheinen in diesen Fällen, ungefähr so wie die Streptokokken und teilweise die Staphylokokken es getan, längs den Lymphbahnen, somit längs der Septa und den Gefässcheiden gewandert zu haben. Mir macht es doch den Eindruck, als ob die Pneumokokken sich nicht so exakt wie die schon erwähnten Staphylo- und Streptokokken, welche letztgenannten ich besonders die Gelegenheit zu studieren gehabt habe, an die Lymphräume halten würden, sondern von hier aus mehr in die umliegenden Gewebe einwandern würden, wo ich sie besonders häufig zwischen den Zellen habe liegen sehen, nie in den Ganglienzellen, aber wohl in den pericellulären Räumen und vielleicht in den Gliazellen, wie im Falle 165. Levi [1]), der mikroskopisch das Gehirn eines Kaninchens untersucht hat, bei dem er Meningitis hervorgerufen

[1]) Levi: C. De la méningite séreuse due an pneumococque. Archives de med. expérim. N:o 9, p. 56, 1897.

hatte, indem er unter die Dura Pneumokokken einspritzte, fand auch, dass die in den Meningen relativ spärlich vorkommenden Diplokokken sich hauptsächlich um die Fissuren und die perivaskulären Raüme hielten, längs welchen sie von der Oberfläche des Gehirns hinein wanderten.

Was die Reizung in den Hirnhäuten in diesen Versuchen betrifft, die besonders die Pneumokokken hervorgerufen haben, aber auch die übrigen, die Streptokokken im höheren Grade jedoch als die Staphylohokken, so ist sie, wie aus einer grossen Anzahl von Fällen hervorgeht, mehr eine seröse Exsudation mit mehr oder weniger hochgradiger meningealen Hyperämi als ein Purulentes. Es ist ja der Fall, dass der Tod in einer grossen Zahl von Fällen eine kurze Zeit nach der Infektirung der Tiere eingetroffen ist, dass eine reichlichere Suppuration kaum hätte entstehen können. Aber anderseits giebt es Fälle, z. B. 18, 88, in welchen es sich zeigt, dass ein deutlich purulenter Prozess binnen 24 Stunden vollkommen hervorgetreten sein kann. Im Allgemeinen ist es eine Erfahrung, die frühere Experimentatore gemacht haben, allerding auf anderen Gebieten, dass diese Eiterkokken bei dem Kaninchen in den serösen Häuten eine nicht sehr starke Leukocyteninfiltration hervorrufen. Diese Kokken besitzen, wie BORDET [1]) von der Streptokokke sagt, eine gegen die Leukocyten relativ starke Repulsionskraft. Demgemäss wird die Exsudation mehr serös als purulent. Nur wo der Virulenzgrad der Kokken nicht allzu gross ist, und wo der Prozess etwas langsamer verlaufen kann, bekommen wir zuweilen ein reichliches eitergemischtes Exsudat und nicht gerade umgehehrt, wie LEVI [2]) behauptet. Denn schon in der menschlichen Pathologie finden wir Beispiele davon, dass die gewaltsamste Infektion, die binnen kurzem zum Exitus führt, oft nur seröse Exsudation hervorruft, z. B. die peritoneale sepsis mit raschem Verlauf und nur einer unbedeutenden Menge eines blutig-serösen Exsudates.

V. Versuche mit Bacillus typhi abdominalis.

Bevor ich über meine Versuche mit der obenstehenden Bakterie berichten werde, will ich einige Worte über die Beschaffenheit der Meningiten, deren Veranlassung Bakterium typhi abdominalis gewesen ist, sagen.

---

[1]) BORDET, J.: Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique. Annales de l'Inst. PASTEUR, Tome 11 p. 177, 1897.

[2]) LEVI: l. c. p. 50.

Schon 1887 wird von Neumann und Schaeffer [1]) in einem eitrigen Meningealexsudat das Vorkommen einer Bakterie beschrieben, die ihren kulturellen und morphologischen Eigenschaften nach mit dem der Typhus Bakterie übereinstimmte. Die genannten Autoren meinten jedoch, dass diese Bakterie keine Typhusbacille sein konnte, da man ja, wie bekannt, allgemein annahm, dass die Typhusbakterie nicht pyogene Eigenschaften besass. Besonders Chantemesse, Baumgarten und Wolfowicrz haben sich für eine solche Auffassung ausgesprochen.

Jedoch wurde die Anzahl der Fälle nicht nur eitriger Meningiten sondern auch pyogener Processe anderswo im Organismus immer grösser, und man begann allgemein anzunehmen, dass der Typhusbakterie sicher eitererregende Eigenschaften zukommen, nicht nur bei den gewöhnlichen Versuchstiere, sondern auch bei den Menschen. Eine solche scheint mir noch heute die allgemeine Auffassung zu sein. Jedoch scheint sich z. B. Baumgarten [2]) noch immer skeptisch gegen alle Angaben über eitererregende Leistungen des Typhusbacillus zu verhalten. Denn — sagt er — „wenn der Typhusbacillus sich in einen Eitererreger vorwandeln konnte, warum wandelt sich dann nicht der ganze Typhus, wenigstens in gewissen Fällen, in einer Eiter-Krankheit um". Der Umstand, dass der Typhys abdominalis weder ein eitriger Kranheitsprocess ist noch in einen solchen übergeht, kann kaum gegen die Observation über die in erwähnter Hinsicht hervorgehobenen Eigenschaften des Bacillus Typhi sprechen. Es fehlt aucht nicht an Analogien betreffs der Mikroorganismen, denen die Eigenschaft sowohl eine seröse Exsudation als auch einen eitrigen Process hervorzurufen zukommt. In der Literatur sind auch mehrere Fälle beschrieben, wo sowohl in serösen als auch in gewöhnlichen Meningiten nur Typhusbacillen nachgewiesen worden sind. Schultze [3]) glaubt, dass die durch Typhusbakterien hervorgerufenen Meningiten häufiger eitrig sind.

Auch experimentell hat man durch direkte Einführung einer Typhuskultur unter die Dura mater Meningiten hervorgerufen, und dabei sind sowohl seröse als auch eitrige Meningiten entstanden; siehe unter anderem Neumann

---

[1]) Neumann uud Schaeffer: Zur Aetiologien eitrigen Meningitis. Virch. Arch. Bd. 109, p. 417.

[2]) Baumgarten: Jahres Ber. p. 232. 1902.

[3]) Schultze: Die Krankheiten der Hirnhäute und Hydrocepheli. Nothnagels spec. Pat. Bd. IX, III. Teil p. 63. 1901.

und SCHAEFFER [1]), ADENOT [2]), TICTINE [3]). Nach dem letzten rief die Typhusbacillus, mit der er experimentirte, binnen 24 Stunden, nachdem er sie subdural dem Kaninchen eingeführt hatte, nur ein inflammatorisches Ödem in den Meningen und im Gehirn hervor, aber mit dem dritten Tage eine eitrige Meningitis.

Die bei diesen Versuchen angewandten Typhusbacillen habe ich aus der Milz einer Person, die in einem in klinischer Hinsicht unzweideutigen Typhus abdominalis starb, reinkultivirt. Der Sektions-Befund bekräftigt in jeder Hinsicht die Richtigkeit der klinischen Diagnose. Diese Bakterie ist von Prof. HOMÉN im Aufsatze N:o I, pag. 56 dieser Publikation beschrieben worden.

Für die Experimente mit dieser Bakterie habe ich 12 Kaninchen angewandt, wovon 6 gleichzeitig geklopft und infektirt, 6 nur infektirt worden sind. Die Versuche sind auf 3 verschiedene Gruppen verteilt.

In die Tiere, die zur ersten Gruppe gehören, wurde 0,5 cm^3 einer 24 Stunden alten Bouillonkultur in die Vena saphena eingespritzt. Die Kulturen scheinen ziemlich virulent gewesen zu sein. So starben von den hierhergehörenden 4 Tieren zwei binnen 24 Stunden, das eine von diesen war geklopft, das andere war ein Kontrolltier; ein Kontrolltier genest, das andere geklopfte Tier stirbt binnen 30 Stunden. Die beiden geklopften Kaninchen haben Meningitis, der Schädel beider ist unverletzt. Bei dem Kontrolltiere, das binnen 24 Stunden stirbt, kann meningeale Reizung nicht entdeckt werden.

Die Virulenz der in die Tiere der Gruppe II eingespritzten 24 Stunden alten Kultur scheint schwächer gewesen zu sein. Der Versuch wurde ungefähr einen Monat später gemacht. Der injicirte Volym war auch hier 0,5 cm^3, die Injektionsstelle die Ohrenvene. Bei dem einen der geklopften Tiere, das binnen 48 Stunden stirbt, kam Fractur und seropurulente Meningitis vor, das andere geklopfte Tier stirbt nach 9 Tagen, hat nicht Meningitis. Die Kontrolltiere sterben nach 9 oder 14 Tagen, haben nicht Meningealreizung.

Die Tiere, die zur Gruppe III gehören, werden 2 Wochen später infektirt. Eine 24 Stunden alte Bouillonkultur wird in die Ohrenvene eingespritzt. Die Virulenz der Kultur ist gering. Ein Kontrolltier stirbt nach 6 Tagen, ein geklopftes Tier nach 11 Tagen, Meningitis haben diese Tiere nicht. Die übrigen Tiere, das eine geklopft, das andere ein Kontrolltier, genesen.

---

[1]) NEUMANN und SCHAEFFER: L. c.

[2]) ADENOT: Recherches bactériologiques sur un cas de méningite microbienne. Arch. de med. expérim. Tome I, p. 656. 1889.

[3]) TICTINE: Contribution à l'étude des Méningites et des Abcés produits par le Bacille de la fièrve typhoide. Arch. de med. expérim. Tome II, p. 1. 1894.

Die Kolonien in den aus dem Gehirn ausgesäeten Röhrchen sind in Traubenzuckeragar und Milch kontrollirt.

Folgende Versuche mit Bacterium typhi werde ich hier als Beispiele anführen.

Gruppe I.

0,5 cm³ Typhusbouillon in die linke Vena Saphena eingespritzt.

Versuch 186. Kontrolle: Gewicht 1,500 Gram. Temp. 39,1. Tod am folgengenden Morgen, Sektion einige Stunden darauf.

Meningen etwas injicirt, leicht oedematöse. Hirnsubstanz blutvoll. Kulturen von Milz +. Blut +. Leber +. Gehirn eine Kolonie.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Gehirnschnitte nicht auffallendes. Bakterien wurden nicht angetroffen.

Versuch 187. Gewicht 1,450 Gram. Temp. 38,9 Geklopft. Tod am folgenden Morgen, Sektion einige Stunden darauf. Etwas Sugillation unter der geklopften Stelle. Schädel unverletzt. Die Meningen besonders links sehr injicirt, zwischen denselben reichlich (leicht trübe) seröser Exsudat. Hirnsubstanz sehr blutvoll, glänzend. Kulturen von den inneren Organen +; vom Gehirn + +.

Mikroskopische Untersuchung. (Siehe Tafel *VI.* Fig. 24 u. 25. Frontalschnitte durch die mittleren Teile des Gehirns. Zahlreiche, gut gefärbte, (Nissl) ziemlich lange Bakterien und etwas Rundzellen-Ansammlung im Subarachnoidal-Raum und in der Pia, längs fissura pallii und bisweilen einwenig längs den Gefäss-Scheiden eindringend. Vereinzelte Bakterien in den äussersten Teilen an der Konvexität des Gehirns zu sehen. Die Bakterien im Subarachnoidal-Raum und in der Pia oft in den periadventitiellen Gefäss-Scheiden und um dieselben herum aufzuweisen. Kleine Blutungen im Subarachnoidal-Raum, meistens links unter der geklopften Stelle. Hier sicht man ein rupturirtes Gefäss, zwischen deren Scheiden eine kleine Blutansammlung, an eine miliäre aneurismatische Hervorwölbung erinnernd, aufzuweisen ist. Die Gefässe im allgemeinen sehr blutgefüllt, die periadventitiellen Raume bisweilen deutlich erweitert; kleine Blutungen hier und da in der Hirnsubstanz. Die Ependymzellen geschwollen. Die Ganglienzellen leicht chromatolytisch.

Versuch 188. Kontrolle. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 39,1 Am folgenden Tage: Gewicht 1,300. Temp. 40,6. Leichte Teperatursteigerung während einiger Tage. Gewicht einen Monat später 1,500 Gram. Temp. 38,8. Genest.

Versuch 189. Geklopft. Gewicht 1,300 Gram. Temp. 38,9 Temp. nach 24 Stunden 36,5, Gewicht 1,175 gram. Stirbt einige Stunden später. Sektion unmittelbar darauf.

Geringe Sugillation im Zellgebewe unter der geklopften Stelle. Schädel unverletzt. Durch die straff gespannte Dura mater sicht man graurotes (seropurulentes) Exsudat, besonders längs der Mittelfurche und auf der linken Seite der Convexität des Gehirns, wo die Meningen auch sehr injicirt sind. Die Rindensubstanz graurot, besonders an der linken Convexität. Kleinere Blutpunkte erscheinen reichlich in der weissen Substanz, die glänzend ist. Gehirn + + Milz + (einzelne); von Leber zwei Röhren, die eine —, die andere + (einzelne).

Mikroskopische Untersuchung. (Siehe Tafel VI. Fig. 22, 23). Frontalschnitte durch die vorderen, mittleren und hinteren Teile des Gehirns. Zahlreiche sehr lange und gutgefärbte (Nissl) Bakterien im Subarachnoidal-Raum und in der Pia, längs dessen Einwölbungen um die Gefässscheiden herum und längs den Furchen diese Bakterien einwandern. Ziemlich reichliche Rundzellen im Subarachnoidal-Raum. Vereinzelte Bakterien und Leukocyten in den Hirnventrikeln und deren

Wände. Die Ependymzellen sehr geschwollen, feinkörnig. Im Schnitt durch die mittleren Teile des Gehirns in der Rinde etwas seitwärts von der Medianfurche eine runde kleinere Rundzellenansamlung. In diesem scharf abgegrenzten Herde sieht man ziemlich reichliche Bakterien, Leukocyten und Zellenfragmente, Glia (v. Gieson) hier etwas gequollen und vielleicht stärker gefärbt als in der zellenarmen Umgebung des Herdes. Kleinere Blutansammelungen im Subarachnoidal-Raum und in der Pia: um diese Stellen herum oft massenhaft von Bakterien zu sehen. Auch in den Ventrikelwänden und in der Hirnsubstanz kommen kleinere Blutungen vor.

Von diesen 12 Tieren, die mit Typhusbacillen infektirt worden sind, kam somit bei drei Tieren Meningitis vor, bei einem von diesen dabei ein kleiner Abscess im Gehirn. Diese Tiere waren alle geklopft. Bei keinem der Kontrolltiere konnte eine infektiöse Krankheit im Gehirn nachgewiesen werden Die Versuche mit dieser Stäbchen Bakterie scheinen also in derselben Richtung zu gehen wie die Resultate der angeführten Versuche mit den Kokken.

Die Versuche mit dieser Bakterie sind nicht zahlreich, und die Anzahl der Fälle, wo dieselbe im Gehirn angetroffen worden ist, ist noch kleiner. Irgendwelche bestimmte Schlüsse über die Art der Typhusbakterien sich im Gehirn auszubreiten will ich deshalb nicht ziehen; ebenso wenig sind diese 3 positiven Fälle genügend für das Studium der Veränderungen im Gehirn, die die erwähnte Bakterie hervorruft, besonders da die Tiere schon binnen des Verlaufes zweier Tage nach der Bakterieneinspritzung starben. Jedoch scheint mir in diesen der Bakterie und die durch dieselbe hervorgerufenen Veränderungen im Hauptsächlichen mit dem übereinzustimmen, was ich betreffs der Versuche mit den Kokken in erwähnter Hinsicht hervorgehoben habe. Dieser Bakterie breitet sich also hauptsächlich längs den Lymphwegen aus, von wo sie in diesen frühen Fällen nicht in nennenswertem Grade in die Hirnsubstanz einzudringen scheint. Die Bakterien werden deshalb hauptsächlich im Subarachnoidal-Raum angetroffen, von wo sie längs den perivasculären (periadventitiellen) Räumen und den Pia-Einwölbungen gewöhnlich nur in den äusserst belegenen Teilen des Gehirns, und auch, obwohl in geringerer Menge, in den Hirnventrikeln, folgen können.

Wenn auch diese Bakterien sich hauptsächlich im Gehirn längs den Lymphwegen ausbreiten, scheinen sie doch auch auf hämatogenem Wege dorthin eingewandert zu sein. So sieht man sie bisweilen, sogar in grossen Mengen um Stellen mit rupturirten Gefässen und damit vereinter Blutung herum. Es scheint mir als ob Blutungen im Gehirn bei den Versuchen mit Bakterium Typhi relativ oft vorgekommen wären. In zwei Fällen, in welchen einige Tropfen einer Typhuskultur in den Wirbelsäulenkanal eingespritzt wurde, traf ich bei den Tieren, die resp. 9 und 11 Stunden nach der Einspritzung star-

ben, makroskopisch im Subarachnoidal-Raum des Gehirns und auch einwenig in den Ventrikeln, Typhus gleichende Bakterien an. Ausserdem kam in der Wand des einem Seitenventrikels eine Blutung vor und da herum zahlreiche Typhusähnliche Bakterien. Auch die hier und da im Gehirn vorkommenden kleineren Blutungen bei diesen nicht geklopften Tieren waren vielleicht an Anzahl grösser, als ich in analogen Versuchen mit den anderen Bakterien gefunden habe.

Ich will hier im Vorbeigehen nennen, dass die Typhusbakterien in diesen Versuchen, so wie diese Bakterien sich im Gehirn dargestellt haben, mir relativ lang vorgekommen sind (sieh Fig. 21). Adenot [1]) hebt hervor, das er in Versuchen, wo Typhusbakterien subdural bei Hunden und Kaninchen eingeführt worden sind fast konstant gefunden hat, dass die Typhusbakterien bei den Kaninchen eine längere Form als bei den Hunden angenommen haben.

Auch habe ich vier Versuche mit dem von Prof. Homén beschriebenen Bacterium Coli gemacht. Zwei von diesen Tieren wurden gleichzeitig geklopft und infektirt. Ein cm^3 24 Stunden alter Bouillonkultur wurde in eine Ohrenvene eingespritzt. Bei den geklopften Tieren kamen kleine Impressionen des Partialknochens vor. Sämtliche Tiere starben binnen des Verlaufes von 48 Stunden. Bei keinem von diesen konnte Meningitis konstatirt werden, noch konnten Bakterien mikroskopisch im Gehirn nachgewiesen werden. Eine weitere Beschreibung verdienen diese wenigen negativen Versuche nicht.

Ich habe im Vorhergehenden hervorgehoben, wie die degenerativen Veränderungen bei den geklopften und infektirten Tieren mir mehr prägnant, mehr hervortretend vorgekommen sind, als bei den Tieren die entweder nur geklopft oder nur infektirt worden sind. Es lag deshalb nahe an der Hand, und war ja von grossem Interesse zu untersuchen, ob beim Einspritzen von Bakterietoxinen auch mehr hervorragende degenerative Veränderungen bei den Tieren entstehen würden, deren Gehirn ein locus minoris resistentiae darbot. Die Analogien in dieser Hinsicht aus der menschlichen Pathologie liegen nicht

[1]) Adenot: l. c. p. 669.

fern. Ich will indessen gleich hervorheben, dass ich in diesen Versuchen mit Bakterientoxinen nicht zu Resultaten in derselben Richtung wie in den angeführten Experimenten gekommen bin. Die Anzahl dieser Versuche, die ich als negativ angesehen habe, ist nur 18. Eine weitläufige Beschreibung derselben dürfte kein eingentliches Interesse darbieten, und deshalb beschränke ich mich darauf nur folgendes anzuführen.

Mit Streptococcus-Toxin nach der von LAITINEN [1]) angeführten Methode sind 6 Kaninchen injicirt worden. Vier von denselben sind ausserdem geklopft. 0,5—1,0 cm³ sind täglich während 3 Tagen eingespritzt worden. Einige von diesen Tieren haben mit einer schwachen Temperatursteigerung die ersten Tage nach der Injektion reagirt. Nur eine geringe Abmagerung ist vorgekommen. Nach 1—3 Wochen sind die Tiere getötet worden. Das angewandte Toxin ist also wenig wirksam gewesen. Irgendwelche bestimmte Veränderungen im Gehirn habe ich bei diesen Tieren nicht finden können. Einige Versuche habe ich auch mit Filtraten vor Staphylokokken Pneumokokken B. coli und B. typhi gemacht. Diese Versuche muss ich ebenfalls als negativ ansehen. Bei einigen Tieren wurde nur eine unbedeutende Temperatursteigerung während der ersten Tage nach dem Einspritzen konstatirt, wobei 1—3 cm³ während zweier Tage injicirt wurde.

Allgemeine Schlussfolgerungen.

Fassen wir das Resultat der obenstehenden 213 Versuche zusammen, stellt sich dasselbe in Ziffern ausgedrücht folgenderweise dar.

Tabelle 3.

Geklopft.	Anzahl der Tiere.	Positiver Fälle.	Prozent.
Gleichzeichtig als infektirt	63	40	63,5
1 Tag vordem „	15	7	46,7
3 Tage „ „	21	10	47,6
5 „ „ „	19	3	15,8
9 „ „ „	6	0	—
1—2 „ nachdem „	17	6	35,3
3—4 „ „ „	11	2	18,2
Summe	152	68	44,7
Nur infektirt	61	7	11,5

[1]) LAITINEN. Zieglers Beiträge. Bd. 25. Heft 1. 1899.

Auf die menschliche Pathologie bezogen, naturlich mit aller Reservation, möchte ich die obenstehenden Versuche für eine gute Stütze für die alte, obgleich nicht allgemein anerkannte, Ansicht ansehen, dass eine gegen den Kopf verübte Gewalt als beförderndes Moment (causa adjuvans) für die Entstehung infektiöser Cerebralkrankheiten wirkt, auch ohne das Vorhandensein direkter Eingangspforten für die Krankheitserzeuger, sei es durch die Haut oder durch die Schleimhaut.

Um also den Ausbruch einer Meningitis, Encephalitis oder eines Hirnabscesses in Kausalzusammenhang mit einer auf den Kopf verübten Gewalt zu stellen, ist es nicht absolut notwendig, eine direkte Eingangspforte für den bakteriellen Virus nachweisen zu können sei es in der Kopfhaut oder in den sensoriellen serösen Höhlen. Das Trauma gegen den Kopf ruft im Gehirn ein locus minoris resistentiae gegen lokal vorhandenen oder in die Cirkulationsbahnen eventuell eingedrungenen bakteriellen Virus, hervor. In dieser Beleuchtung finden auch die von mir erwähnten Fälle aus der menschlichen Pathologie ihre beste Erklärung.

In dieser Art erklärt, werden — glaube ich — viele der in der Literatur beschriebene Fälle, die im Anschluss an Traumata gegen den Kopf, entstanden sind, und wo keine Hautwunden vorhanden sind, am klaresten erscheinen. Denn in Fällen, wo sich z. B. ein Hirnabscess weit entfernt von der verletzten Haut, oft eine unbedeutende Wunde, eine Exkoriatione ohne die geringste Reizung entwickelt, kann es, wie Gérard-Marchant [1]) sagt, schwer sein zu verstehen, wie der Infektionsstoff, ohne unterwegs irgendwelche Spuren zu hinterlassen, zu der entgegengesetzten Hemisphäre hinüber wandert, und tief in derselben eine Eiterung zustande bringt. Ist der Infektionsstoff wirklich durch die unbedeutende Hautläsion eingedrungen, ist die Möglichkeit allerdings vorhanden, dass derselbe direkt von der Läsionsstelle durch die zuführenden Gefässe oder durch rückläufigen Transport in die Hemisphäre auf der entgegengesetzten Seite hätte gelangen können. Aber für derartige Fälle dürfte nicht selten in der oben angeführten Deutung eine vollkommen ebenso plausible Erklärung gewonnen werden.

Eine Ansicht, wie die hier oben ausgesprochene, betreffs der Traumas, wird von keinem geringeren als Rudolph Virchow [2]) gehegt, der in seinem allgemeinen Vortrage „Traumaticismus und Infection“ auf dem Pariser Kon-

---

[1]) L. c.

[2]) Virchow, Rud. Traumaticismus und Infection. Virch. Arch. Bd. 162. Heft 1, p. 163, 1900.

gresse 1900 gehalten, unter anderem äussert: „Zum mindesten halte ich es für unzulässig in Fällen, wo der Eiterherd in beträchtlicher Entfernung von der unversehrten Oberfläche liegt wie es zuweilen im Gehirn der Fall ist, die Entstehung der Eiterung auf das clandestine Eindringen von Parasiten an der Contusionsstelle zurückzuführen."

Die obenerwähnte Ansicht hat auch SCHULTZE [1]) acceptirt. Er sagt nämlich „An der Thatsache an sich, dass durch Erschütterungen irgendwelche Keime unter günstigen Verhältnissen in die Blutbahnen der Meningen getrieben werden können, kann man ebensowenig zweifeln, wie daran, dass in Geweben mit gestörter Cirkulation Mikroorganismen wuchern können, die es sonst wegen zu geringer Zahl oder aus anderem Grunde nicht vermochten".

Als Hauptergebnisse den vorliegenden experimentellen Untersuchungen führen wir soweit sich eine kurze Zusammenfassung ermöglicht, folgende an:

1. Bei Kaninchen wirkt ein gegen den Kopf verübtes Trauma (Schlag, Stoss) bei intravenöser Injektion einer Bakterienkultur (Streptococcus, Staphylococcus, Pneumococcus, Bacillus typhi) prädisponirend für bakterielle Infektion des Gehirns oder der Hirnhäute.

2. Die infektiöse Erkrankung ist in bedeutendem Grade von der Stärke des Traumas abhängig, so dass dieselbe bei kräftigeren Schlägen und im Anschluss daran bei mehr verbreiteten Cerebralläsionen, häufiger auftritt und mit einer Intensität, die an der dem Trauma direkt ausgesetzten Seite grösser ist, als an der anderen nicht geschlagenen Seite.

3. Kaninchen, die entweder unmittelbar vor oder unmittelbar nachdem sie injicirt wurden, geschlagen worden sind, sind bedeutend häufiger von bakterieller Hirn — oder Hirnhautaffektion angegriffen worden als die Tiere, für welche zwischen den erwähnten Momenten — Trauma, Infektion — eine längere Zeit verflossen ist, und scheint die relative Frequenz des Vorkommens der infektiösen Krankheit im Allgemeinen um so höher zu sein, je kürzer die Zeitintervalle zwischen den obengenannten Momenten war.

4. Es scheint also, als ob hauptsächlich die durch das Trauma im Gehirn hervorgerufenen cirkulatorischen Anomalien (die Hyäremi, die Stauung, die Blutungen), die binnen einer ziemlich kurzen Zeit ausgeglichen werden, die Faktoren seien, die hauptsächlich als infektionsbeförderndes Moment wirken. Zufolge der Hyperämie wird dem Gehirn in Fällen, wo Bakterien in den Cirkulationsbahnen vorkommen, eine relativ grosse Menge der erwähnten Organis-

[1]) SCHULTZE. Nothnagels specielle Path. 1901 p. 49.

men zugeführt, die in dem mehr oder weniger alterirten Gehirn (Meningen, Hirnsubstanz) relativ günstige Entwickelungs Bedingungen finden.

5. Die Hirnsubstanz ist ein für die obengenannten Bakterien wenig empfängliches oder günstiges Gewebe, von wo sie in der Regel früher als z. B. aus den Organen der Bauchhöhle verschwinden.

6. Die aus den Meningen ins Gehirn eindringendenen Streptokokken, wandern längs den die Septa und die Gefässe begleitenden Lymphräumen, gewöhnlich nur ein kurzes Stück in die Hirnsubstanz hinein. Aus den Hirnventrikeln, in welchen sich die Streptokokken auch verbreiten, dringen sie nicht in die umgebende Hirnsubstanz ein, sondern bleiben im Ependym.

7. Die übrigen, obengenannten Bakterien scheinen sich hinsichtlich der Art ihrer Verbreitung und ihres Eindringens ins Gehirn in der Hauptsache ebenso zu verhalten, und die durch sie hervorgerufenen Veränderungen sind annähernd von derselben Beschaffenheit. Auf die Verschiedenheit kann hier doch hingewiesen werden, dass die Staphylokokken in den Meningen, den Ventrikeln und den Gefässscheiden eine reichlichere Leukocyteneinwanderung hervorrufen; dass solche gut abgegrenzten, oft multiplen, vorzugsweise in der Hirnrinde im Anschluss an Trombosirte Gefässe in Versuchen mit dem erwähnten Coccus, entstandenen Abscesse in den Versuchen mit Strepto- und Pneumokokken nicht beobachtet worden sind, aber einmal in den Versuchen mit Bacillus typhi; dass der Pneumococcus weniger exakt als die Streptokokken (teilweise die Staphylokokken und vielleicht Typhus Bacillen) sich an die Gefässscheiden und an die Septa, gehalten hat. Dieser Coccus ist von hier in die Nervensubstanz, wo er vielleicht in den feinsten Saftkanälchen vorkommt, eingedrungen, doch als frei zwischen den Zellen und den Nervenfasern liegend erscheint.

8. Weder Streptococcus, Staphylococcus, Pneumococcus noch Bacillus Typhi sind in diesen Versuchen in den Ganglienzellen, die sich nicht in vollständigem Zerfall befunden haben, vorgekommen.

9. In den Blutbahnen nicht geschlagener Tiere kreisende Pneumokokken gehen häufiger in die Meningen über, dort Exsudation hervorrufend, als Staphylokokken, Streptokokken und Typhusbakterien, die intravenös ebenfalls nicht geschlagenen Tieren eingespritzt worden sind.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Frontalschnitt durch die Meningen und den obersten Schichten der Rinde. Versuche 87 mit Streptokokken. Nissl-Eosin Färbung. Zeiss Apochromat 16. Kompensationsokular 6.

Fig. 2. Das, bei Fig. 1 in die Rinde eindringende Gefäss und der perivaskuläre Raum. Zeiss. hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 3. Frontalschnitt durch die Pia und die Molekularschichte der Rinde. Versuche 7 mit Streptokokken. Nissl. Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 4. Kromatolytische Ganglienzellen aus den Schichten der Pyramidenzellen vom selben Präparat wie Fig. 3. Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 8.

Fig. 5. Schnitt durch die Wände des Seitenventrikels und Teile des Corpus striatum. Versuche 5 mit Streptokokken. Nissl. Zeiss. hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 6. Kromatolytische Ganglienzelle. Nissl. Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 8.

Fig. 7. Frontalschnitt durch beide Hemisfären; nekrobiotischer Herd nebst angrenzenden nicht nekrobiotischen Partien in der Gehirnrinde. Vergrösserung 16, Versuche 18 mit Streptokokken. Nissl.

Fig. 8. Die mit x im vorig. bezeichnete Partie. Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 9. Das durch Subdurale Eiteransammlung im Versuch 161 deformirte Gehirn. Versuch mit Staphylokokken. Natürliche Grösse.

Fig. 10. Frontalschnitt durch einen Meningo-encephalitischen. Herd in der Rinde der deformirten Partie im Versuche 161. (Fig. 9.) Nissl. Zeiss apochromat 16. Kompensationsokular 2.

Fig. 11. Frontalschnitt durch Exsudatansammlung oberhalb eines meningoencephalitischen Herdes. Versuche 64 mit Streptokokken. Nissl. Zeiss apochromat 16. Kompensationsokular 2.

Fig. 12. Schnitt durch Gefässe, perivaskulären Raum und nächst umgebenden Teilen der Hirnsubstanzen eines encephalitischen Herdes. Präparat von obensteh. 64 Vers. Heidenhains Eisenhämatoxylinpräparat mit bordeaux-rother Färbung. Zeiss. hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 6.

Fig. 13. Schnitt durch eine Blutextravasate in der Rinde. Aufgeqvollene Glia. Versuch 68 mit Streptokokken. v. Gieson. Zeiss apochromat 16. Kompensationsokular 6.

Fig. 14. Frontalschnitt durch Pia und den obersten Schichten der Rinde Versuche 80 mit Streptokokken. v. Gieson. Zeiss apochromat 8. Kompensationsokular 6.

Fig. 15. Frontalschnitt durch Pia und von derselben in die Rinde eindringendes, infiltrirtes Gefäss. Versuche 154 mit Staphylokokken. Toluidinblau-Eosin. Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 16. Aufgeqvollene Gliazellen (Fig. 15). Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 8.

Fig. 17. Schnitt durch Abscess in der Rinde belegen. Versuche 152 mit Staphylokokken. Toluidinblau-Eosin. Zeiss apochromat 16. Kompensationsokular 2.

Fig. 18. Teil des Abscesses von den vorherg. Präparate (Fig. 17). Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 19. Schnitt durch ein infiltrirtes Gefäss in der Pia des Hirnbasis Versuche 165 mit Pneumokokken. Nissl. Eosinfärbung. Zeiss hom. Im. Apochromat 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 20. Frontalschnitt durch die Gehirnrinde und Teile des Corpus callosum. Schnitt durch die Fissura Pallii. Versuche 189 mit Bac. Typhi. Nissl. Zeiss Apochrom. 16. Kompensationsokular 2.

Fig. 21. Die mit x bezeichnete Partie. Fig. 20. Zeiss hom. Im. Apochromat. 2. Kompensationsokular 4.

Fig. 22. Abscess in der Rindensubstanz des Partietalloben Versuche 189 mit Bac. Typhi. Nissl. Zeiss Apochromat 16. Kompensationsokular 6.

Fig. 23. Die mit y bezeichnete Partie in Fig. 22. Zeiss apochrom. 2. Kompensationsokular 6.

Fig. 24. Schnitt durch Pia und die Rinde. Rupturirtes Gefäss mit Blutung in der Gefässscheide. Versuche 187 mit Bac. Typhi. Nissl. Zeiss Apochromat 16. Kompensationsokular 4.

Fig. 25. Die mit z bezeichnete Partie in der Fig. 24. Zeiss Apochromat 2. Kompensationsokular 6.

Fig. 26. Schnitt durch Thalamus opticus. Versuche 68 mit Streptokokken. Marchi, v. Gieson. Zeiss Apochromat 16. Kompensationsokular 6.

III.

Die Einwirkung einiger Bakterien und ihrer Toxine auf die Leber

von

D:r Max Björkstén.

Einleitung.

Schon lange ist die Aufmerksamkeit der Forscher auf die indurirenden diffusen Hepatiten gerichtet und die Frage von der Entwickelung der hierbei entstehenden pathologischen Prozesse der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Hier ist aber nicht der Platz einen Bericht der historischen Entwickelung dieser Frage zu geben [1]) und begnüge ich mich damit, die Ansichten der Forscher mit einigen Worten anzudeuten.

Als die nächste Ursache der für die Lebercirrhose charakteristischen Bindewebswucherung ist ein von den Gallengängen oder den Verzweigungen der Blutgefässe ausgehender, das Bindegewebe direkt treffender Reiz aufgefasst worden, oder auch hat man diese Bindegewebswucherung als sekundär, von einer primären Degeneration des Parenchyms hervorgerufen, betrachtet.

Den Ursprung dieses Prozesses wieder suchte man in verschiedenen Umständen. Als durch die Bakteriologie neue Anschauungen in die Medizin eingeführt wurden und mehrere Autoren bewiesen hatten, dass die antiseptischen Eigenschaften der Galle eine Entwickelung von Mikroorganismen in den Gal-

[1]) Näheres über die historische Entwickelung dieser Frage siehe meine Arbeit: Om streptokockens och dess toxins samt stafylokockens inverkan på lefvern. Helsingfors 1900.

lengängen nicht verhindern konnten, wurde den Bakterien eine gewisse Bedeutung für die Entstehung der von den Gallengängen ausgehenden Cirrhose zugesprochen. Auch war es mehreren, besonders französischen Autoren gelungen, durch das Einspritzen von Bouillonkulturen verschiedener Bakterien Angiocholiten, ja sogar Cirrhosen hervorzurufen. Die Bedeutung der Infektion für die Entstehung der Cirrhose beim Menschen wurde ebenso hauptsächlich von französischen Forschern betont.

Später als die Lehre, dass die Bakterien hauptsächlich durch ihre Toxine wirken, anerkannt wurde, versuchte man auch auf Grund der letzteren die Entstehung verschiedener Cirrhosen zu erklären.

Um die Wirkungen eines lebenden Mikroorganismus und des von demselben produzirten Toxins vergleichend zu studiren, sind meines Wissens, wenigstens was die Leber betrifft, keine anderen systematischen Untersuchungen als die meinigen, die ich auf die Aufforderung meines Lehrers Prof. Dr E. A. HOMÉN ausgeführt habe, vorgenommen worden.

Der von mir in diesen Versuchen angewandte Streptococcus stammt von den Streptokokken her, mit denen ich die in Zieglers Beiträge 1899 aus dem pathologischen Institut zu Helsingfors publizirten Versuche gemacht habe. [1]) Der Staphylococcus stammt aus einem im September 1897 geöffneten Panaritium.

Betreffs der Virulenz und übrigen Eigenschaften dieser Bakterien [2]) siehe: HOMÉN und LAITINEN: Die Wirkung der Streptokokken und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark, (101 S. 8) und BJÖRKSTÉN (19 s. 12 und 13) (sovie S. 5 dieses Bandes). Der Pneumococcus stammt aus den Sputa eines Pneumonikers.

Die Virulenz dieser Bakterien wurde durch Einspritzungen von Kaninchen zu Kaninchen unter Einschiebung von Reinkulturen gesteigert oder auf derselben Höhe gehalten.

---

[1]) BJÖRKSTÉN: Die Wirkung der Streptokokken und ihrer Toxine auf die Leber. (Zieglers Beiträge 1899).

[2]) Hier will ich nur bemerken, dass die Streptokokken in den Schnitten teils (wie gewöhnlich) in längeren oder kürzeren Ketten, bisweilen aber überwiegend als Diplokokken vorkommen. Die Färbbarkeit war, wahrscheinlich grösstenteils von einer mehr oder weniger hochgradigen Degeneration abhängig, sehr wechselnd, so dass mir nicht immer gelungen ist sie durch die Gram-Weigert'sche Methode aufzuweisen. In solchen Fällen hat oft die von Weigert für Neurogliafärbung angegebene Methode bessere Resultate gegeben.

Nebst den mit lebenden Bakterien gemachten Experimenten habe ich auch solche mit Streptokokken- und Staphylokokken-Toxin ausgeführt. Unter diesem Namen verstehe ich hier *ein Produkt, welches auf unten geschilderte Weise aus den genannten Bakterienkulturen bisweilen hergestellt werden kann und auf Kaninchen eine schädliche Wirkung ausübt.* Zur Herstellung dieser Toxine habe ich immer Bakterien desselben Ursprungs (nicht aber immer derselben Kultur) angewandt. Die Versuche mit Streptokokkentoxin sind teils und hauptsächlich mit von Prof. Laitinen (von Streptokokken derselben Herstammung) hergestelltem, teils mit einem von mir bereiteten Toxin gemacht.

Ein Staphylokokkentoxin habe ich auf verschiedene Weise herzustellen versucht. Obwohl die Kulturen toxisch gewesen sind, habe ich mich vergebens bemüht, das darin vorkommende Toxin zu isoliren. Eine sichere Methode dies zu erreichen ist mir nicht bekannt. Einige Mal habe ich doch ein etwas toxisches Produkt bekommen.

Pneumokokkentoxin zu gewinnen ist mir nicht gelungen.

Bisweilen habe ich auch Filtrate der Kulturen benutzt.

Schliesslich will ich hier noch anführen, dass ich unter den verschiedenen Fragen, welche in diesem Zusammenhange vielleicht zu erörtern wären, vorzugsweise die allgemein pathologisch-anatomischen behandeln und dagegen Einzelheiten, wie z. B. die Frage von den „neugebildeten Gallengängen", den Kupfferschen Zellen, den verschiedenen Arten von weissen Blutkörperchen, u. s. w. hier teilweise nur in grösster Kürze berühren oder ganz unbeachtet lassen werde.

Methodik.

Die Methode, der ich mich beim Darstellen des Streptokokkentoxins bedient habe, ist die von Prof. Laitinen (112 s. 358) angegebene.

Da es mir bei diesem Verfahren überhaupt nicht gelungen ist aus Staphylokokkenkulturen ein kräftig wirkendes Toxin zu erhalten, wandte ich mich an Herrn Prof. Sundvik, welcher mir folgende Methode vorschlug und mir gütigst an seinen Laboratorium Platz bereitete um hier unter seiner Leitung ein Erhalten der Toxine zu versuchen.

Die (nicht filtrirten) Kulturen wurden mit Kochsalz gesättigt und mit Essigsäure angesäuert. Der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltrirt und in

sterilisirtem, destillirtem Wasser gelöst, zu welcher Lösung einige Tropfen Chloroform gesetzt wurden, damit sie steril verbliebe. Das noch vorhandene Kochsalz wurde durch Dialyse weggeschafft und die Lösung danach in einer Schale über koncentrirter Schwefelsäure von überflüssigem Wasser befreit. Das Produkt wurde in einer sterilisirten Flasche mit Zusatz von einigen Tropfen Chloroform aufbewahrt. — Leider ist es mir auch nach dieser Methode ein kräftig wirkendes Toxin zu erhalten nicht gelungen.

Ich habe die Leber teils direkt, teis indirekt anzugreifen gesucht. Im früheren Falle wurden die Bakterien resp. das Toxin entweder in das Leberparenchym oder in den Ductus chohdochus communis hineingebracht, im letzteren wieder wurden intravenöse oder subkutane Injektionen vorgenommen.

Die grösste Schwierigkeit bei meinen Experimenten war die Leber direkt resp. durch den Ductus chohdochus communis zu inficiren, ohne gleichzeitig Peritonitis und allgemeine Infektion hervorzurufen. Es ist nämlich nicht möglich nach gemachter Laparotomie mit einer Pravatz'schen Spritze eine Bouillonkultur in die Leber oder den Ductus zu injiciren, ohne dass Bakterien gleichzeitig in die Bauchhöhle gelangen. Ist solches ein Mal geschehen, so kann man eine allgemeine Infektion, besonders wenn Streptokokken eingespritzt worden sind, nicht ausschliessen. Nach vielfachem Misslingen [1]) entschloss ich mich zu folgendem Verfahren.

---

[1]) Im Anfang versuchte ich das Duodenum durch die Bauchwunde hinauszuziehen, seiner Länge nach zu spalten und etwas von der Bouillonkultur mit einer Spritze in den Ductus choledochus communis zu injiciren, die Darmwunde durch Catgutnaht zu schliessen, und den Darm wieder in die Bauchhöhle zu versenken.

Als auf diese Weise kein befriedigendes Resultat erfolgte, versuchte ich den Ductus ohne gleichzeitiges Öffnen der Bauchhöhle zu inficiren. Zu diesen Zwecke versuchte ich durch eine vorläufige Operation den Darm mit der Bauchwand so in Verwachsung zu bringen, dass es mir bei der zweiten Operation die Darmwand zu spalten gelänge und auf diese Weise die Einmündungsstelle des Duct. choled. comm. ohne Eröffnung der Bauchöhle zugänglich zu machen. Dann gab es keine Schwierigkeiten den Ductus zu inficiren und die Wunde zu schliessen. Weil auch diese Methode das erwünschte Resultat nicht ergab, führte ich eine sterile Spritzenspitze durch die Darmwand im den Ductus choledochus communis hinein und durch diesen wieder ein Kapillarröhrchen mit einigen Tropfen Bakterienkultur. Nachdem etwas vom Inhalte in den Ductus entleert worden war, nahm ich das Rohr weg, zog die Spitze aus dem Ductus hinaus, wandte sie dem abführenden Teil des Darmes zu und durchspülte sie mit einigen Tropfen Sublimatlösung (1 : 1,000). Die kleine Wunde in der Darmwand wurde mit derselben Sublimatlösung abgetupft oder mittelst glühenden Eisens gebrannt, der Darm versenkt und die Peritonealhöhle geschlossen. Das Resultat war immer Peritonitis und allgemeine Infektion.

Aus Glas wurden etwa 0,5 mm. dicke Kapillarröhrchen verfertigt und sterilisirt, in die vermittels der Kapillarkraft etwas einer 1 Tag alten Bouillonkultur aufgesogen wurde und das eine Ende der resp. Röhre zugeschmolzen. Der die Flüssigkeit enthaltende Teil des Rohres wurde dann mit einer sterilisirten Schere abgeschnitten und auch das andere Ende desselben zugeschmolzen. Die so verfertigten Röhren hatten eine Länge von 1,5—2,0 cm. und wurden in einer Sublimat-Alkohollösung (1:1,000) während einer Zeit von zwei Stunden sterilisirt.

Das Versuchstier wurde mit Aether narkotisirt und auf dem Operationstisch fixirt, die Operationsstelle rasirt, und die Haut mit warmer 2 % Lysollösung gewaschen. Über das Tier wurde eine dünne Schicht Baumwolle (in 2 % Lysollösung gekocht), worin ein Loch wegen der Operation geschnitten wurde, gebreitet. Nachdem an der rechten Seite des Tieres die Peritonealhöhle geöffnet worden war, wurde direkt in das Leberparenchym injicirt oder die Glasröhre in den Ductus choledochus communis eingeschoben. Dies geschah dadurch, dass die Spitze eines Kapillarrohres gegen die Darmwand der Einmündungsstelle des Ductus gegenüber, zwischen die deutlich sichtbaren Blutgefässe placirt und dieselbe unter mässigem Druck durch die Darmwand getrieben wurde. War dies schwierig, so wurde mit einem Messer eine kleine Wunde in die Serosa gemacht. Nachdem die Serosa perforirt war, konnte man gewöhnlich ohne Schwierigkeit Papilla duodenalis finden, das Rohr mit grösster Leichtigkeit in den Ductus einschieben und zerbrechen. Dann wurde der Darm wieder in die Bauchhöhle versenkt, die Bauchwunde mit fortlaufender Catgutnaht geschlossen und die Wunde unbedeckt gelassen.

Um bei Injektion in das Leberparenchym Peritonitis zu vermeiden, versuchte ich erst eine Verwachsung der Leber mit der Bauchwand hervorzurufen, so dass die Spritzenspitze durch die Haut in die Leber leicht zu stechen und die Injektion zu bewerkstelligen wäre. Aus meinem Versuche sah ich aber bald, dass durch die Verwachsung mit der Bauchwand eine pathologische Bindegewebsbildung in der Leber, wenigstens in dem der Bauchwand am nächsten gelegenen Teile, entstand. Eine andere Methode ist es mir aber nicht gelungen herauszufinden. In allen diesen Fällen war es also nicht möglich eine peritoneale Infektion auszuschliessen.

Zu den Toxininjektionen brauchte ich immer eine Pravatsch'e Spritze, deren Spitze durch die Darmwand und das Darmlumen in den Ductus choledochus communis eingeführt wurde.

Früher machte ich den Bauchschnitt immer in der Mittellinie, nähte mit Seide und legte einen kleinen Collodiumverband an. Dieses Verfahren war

aber unzweckmässig, indem mehrere Tiere an Infektion in der Bauchwunde und Peritonitis starben. Als ich die Laparotomiewunde etwas an der rechten Seite machte, mit Catgut nähte und keinen Verband brauchte, wurde das Resultat viel günstiger.

Es wurde, bei im Rücken gemachten subkutanen Injektionen, die Injektionsstelle rasirt oder die Haare kurz geschnitten. Nach Abwaschen der Haut mit Lysol- oder Sublimatlösung, wurde das Einspritzen vorgenommen und die kleine Wunde mit glühendem Eisen gebrannt. Auf analoge Weise wurden die Injektionen in einer Ohrenvene ausgeführt.

Die angewandte Bakterienkultur war immer 1 Tag alt.

Nach bestimmten Zeitinterwallen nach der Operation wurden die Tiere teils mit Aether oder Chloroform, teils durch einen Schlag in den Nacken getötet. In der Regel wurden sie unmittelbar obducirt, wobei unter aller Vorsicht Kulturen von den verschiedenen Organen [Leber, Galle, der einen Niere, Milz, Peritoneum (durch Abstrich) und Blut] in Bouillon und auf Glycerin-Agar angelegt und Stücke der Leber in verschiedene Fixirungs- und Härtungs-flüssigkeiten gebracht wurden.

In den Versuchen mit lebenden Bakterien habe ich die Forderung aufgestellt, dass die bei der Infektion des Tieres eingeführten Bakterien in Reinkultur wiederzufinden sein müssten, falls die Kulturen nicht steril verblieben, anderenfalls wurden die Versuche als misslungen betrachtet.

Bei Experimenten mit Toxin müssten natürlich alle Kulturen steril verbleiben, damit das Experiment als gelungen anzusehen wäre.

Um der Entwickelung der pathologischen Processe Schritt für Schritt folgen zu können, habe ich gleichzeitig mehrere Tiere auf dieselbe Weise behandelt und nach ungefähr 1, 4, 10, 30 und 60 Tagen getötet, wenn sie nicht früher starben. Doch gelang es mir nicht immer in solcher Weise vollständige Serien zu erhalten, weil stets mehrere Tiere aus diesem oder jenem Grunde verloren gingen. Wenn möglich habe ich später durch neue ähnliche Versuche die entstandenen Lücken auszufüllen gesucht und also folgende Serien erhalten:

I. Versuche mit lebenden Bakterien.

1) In Röhren eingeschlossen in den Ductus choledochus communis eingeführt.
2) In eine Vene eingespritzt.
3) Subkutan eingespritzt.
4) Direkt in das Leberparenchym eingespritzt.

II. Versuche mit Toxin.

1) In den Ductus choledochus communis eingespritzt.
2) In eine Vene eingespritzt.
3) Subkutan eingespritzt.
4) In das Leberparenchym eingespritzt.

Als Versuchstiere wurden ausschliesslich vor der Operation untersuchte und gesund befundene Kaninchen angewandt. Vor der Operation wurde immer ihr Gewicht aufgenommen. Nur Tiere mit 39,5 ° C oder niedriger Temperatur wurden ausgewählt. Nach der Operation wurde ihr Gewicht einmal täglich und ihre Temperatur Morgens und Abends notirt.

Im allgemeinen sind die Kaninchen als Versuchstiere geeignet, aber bei Experimenten wie die meinigen, muss man die bei den Kaninchen häufig vorkommende pathologische Bindegewebsbildung (Coccidien u. s. w.) der Leber in Betracht ziehen. Deshalb ist es bei der Beurteilung der von den Experimenten hervorgerufenen pathologischen Prozesse immer nötig, deren Entwickelung vom Anfang folgen zu können.

Als Fixirungs- und Härtungsmittel sind Alkohol, Formal (4 %), Sublimat-Essigsäure-Salz-Lösung, Flemming'sche Flüssigkeit und bisweilen Zenker's Lösung gebraucht worden.

Die nach Celloidineinbettung oder Paraffineinschluss gemachten Schnitte wurden mit Pikrokarmin, Hämatoxylin-Eosin, Eosin-Methylenblau und nach v. Giesons und Bergonzinis Methoden gefärbt. Um die Bakterien sichtbar zu machen habe ich Methylenblau und Karbolfuchsin angewandt, oder die Schnitte nach Gram's, Gram-Weigert's, Kühne's und Nicolle's Methoden und bisweilen nach Weigert's Methode für Neuroglia Färbung gefärbt.

Versuche.

I. Versuche mit lebenden Streptokokken.

Da ich die hauptsächlichen Resultate meiner Versuche mit Streptokokken schon in einer vorläufigen Mitteilung (in Ziegler's Beiträge 1899) zusammengefasst, später aber noch andere Versuche angestellt und ausführlich publicirt habe [1]), will ich hier nur die Resultate sämtlicher Versuche zusammenfassen, ohne auf die einzelnen Experimente näher einzugehen.

[1]) Den sich hierfür interessirenden Leser verweise ich zu meiner oben citirten Arbeit.

1. Infektion des Ductus choledochus communis.

Makroskopisch

bietet das Organ nichts anderes Bemerkenswertes dar, als dass die Leber bei Kaninchen, welche nur kurze Zeit (2—10 Tage) nach der Operation lebten, etwas blutgefüllt und vergrössert zu sein scheint, bei Tieren wieder, die 30 Tage und länger lebten, war dagegen nichts Abnormes zu finden.

Mikroskopische Untersuchungen.

Die Anordnung der Parenchymzellen am meisten normal. Die *Capillaren* erweitert. *Venae centrales* und die Verzweigungen der *Vena hepatica* normal. Die *Parenchymzellen* am meisten normal; an der Grenze gegen das interlobuläre Bindegewebe sind sie jedoch stellenweise etwas angeschwollen, andere dagegen vermindert. In einigen der angeschwollenen Zellen sind die Kerne vergrössert und schwach gefärbt; bisweilen findet man auch Kerne, die geschrumpft oder runzelig erscheinen. Hier und da sieht man Zellen mit vielen Kernen und in einigen kommt Pigment vor. Stellenweise ist die Degeneration so weit fortgeschritten, dass von den Parenchymzellen nur Reste vorkommen, in denen entweder sehr schwach gefärbte Kerne oder auch keine Spur derselben zu sehen sind. *Das interlobuläre Bindegewebe* ist im Anfang aufgelockert, scheint in einigen Fällen etwas vermehrt und stellenweise, besonders um die Gallengänge und an der Grenze gegen das Parenchym, kleinzellig infiltrirt zu sein. Von diesem Gewebe sieht man (in jüngeren Fällen) ein sehr lockeres Bindegewebe sich zwischen die am nächsten liegenden, etwas degenerirten Parenchymzellen einschieben. Auch Fibroblasten kommen vor. Die im Bindegewebe verlaufenden *Blutgefässe* normal. Es sind die Lumina der *Gallengänge* hier und da erweitert. Stellenweise biegt sich ihre Epithelschicht mehr als gewöhnlich wellenförmig nach innen. Die Epithelzellen sind teils geschwollen, teils geschrumpft und ihre Kerne bald schwach gefärbt, bald ganz verschwunden. Mehrmals findet man degenerirte Epithelzellen in den Lumina der Gallengänge. Die um die Gallengänge vorkommende kleinzellige Infiltration erstreckt sich hier und da bis in das Epithellager hinein. *Streptokokken* werden nicht oft angetroffen. Sie liegen entweder zwischen den Epithelzellen oder in dem Bindegewebe ausserhalb der Gallengänge.

Alle diese Veränderungen waren bei Kaninchen, welche nur kurze Zeit (etwa 10 Tage) nach der Operation gelebt hatten, am meisten entwickelt.

Die Tiere, welche länger lebten, genasen wieder. In der Leber dieser Tiere konnte man nichts Abnormes oder höchstens eine, wie es scheint, geringe Vermehrung des interlobulären Bindegewebes sehen. So hatte z. B. ein Tier, welches zwei Monate gelebt, eine ganz normale Leber, obwohl es gleichzeitig und mit denselben Streptokokken wie die übrigen Kaninchen inficirt worden war. Dies kann man kaum anders erklären, als dass dieses Kaninchen eine geringere Empfänglichkeit für Streptokokkeninfektion, als die übrigen, hatte.

2. *Allgemeine Infektion.*

Da alle übrige Versuche mit Streptokokken nur das Bild der allgemeinen Infektion aber keine lokalen pathologischen Veränderungen an der Injektionsstelle der Leber zeichten, gleichgültig ob die Streptokokken in eine Vene, direkt in das Leberparenchym oder subkutan eingespritzt worden waren, fasse ich alle diese Versuche hier unter einer Rubrik zusammen.

Makroskopisch

finden wir die Leber, besonders in früheren Stadien, gross und blutreich, später dagegen zeigt das Organ meistens nichts Abnormes, kann aber auch ein wenig fester als normaliter sein.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Anordnung der *Parenchymzellen* in den Lobuli meistens unregelmässig, von der normalen mehr oder weniger abweichend und die Zellen selbst teils nicht verändert, teils nur wenig alterirt, teils wieder ganz degenerirt. Stellenweise sind sie vergrössert, stellenweise vermindert, und diese Verminderung kann so bedeutend sein, dass die Zellenbalken kleiner als die angrenzenden erweiterten Capillaren sind. Die Zellengrenzen sind oft verwischt, die Kerne teils vergrössert und da oft schwach, teils verkleinert und da oft stark gefärbt. Bisweilen sind sie unregelmässig geformt, auch können sie ganz fehlen. In einigen hat sich das Protoplasma zu grösseren oder kleineren Klumpen retrahirt (Taf. VIII Fig. 12), in einigen kommen Vacuolen vor, in anderen Pigment. Die *Capillaren* sind in früheren Stadien immer, in späteren sehr oft, und zwar sehr hochgradig, erweitert. Hier und da sieht man, besonders in früheren Stadien, Blutungen in dem Parenchym; auch kommen hier Ansammlungen von Kleinzellen vor und in einigen Fällen findet man die Endothel-

zellen der *Venen* angeschwollen. Auch kann die Wand des Gefässes ein wenig verdickt sein. Ja es findet sich sogar in einigen, in dem interlobulären Bindegewebe verlaufenden Venen eine an der Wand heftende feinkörnige Masse, in welcher sowohl weisse als rote Blutkörperchen vorhanden sind; oder auch sieht man ein von der Wand in das Lumen hervorragendes lockeres, Fibroblasten enthaltendes Bindegewebe. Die *Arterien* immer normal. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist in einigen Fällen etwas kleinzellig infiltrirt. In den *Gallengängen* sind die Epithelzellen stellenweise mehr oder weniger degenerirt.

Bemerkenswert ist es aber, dass ich die Streptokokken bisweilen, jedoch selten, auch in dem Inneren der Parenchymzellen gefunden habe (Taf. VIII, Fig. 13). Die Parenchymzellen waren hierbei deutlich alterirt, und zeigten die oben geschilderten pathologischen Veränderungen, aber auch die Streptokokken konnten degenerirt sein.

In den Lebern der Kaninchen, an denen eine Einspritzung in das Leberparenchym (der Kontrolle wegen) vorgenommen wurde, hatten die Veränderungen sich ganz ähnlich gestaltet wie in den Lebern der übrigen Tiere, bei denen eine allgemeine Infektion eingetreten war. Die Injektionsstelle konnte sogar nicht makroskopisch wiedergefunden werden und die allgemeine Infektion dominirte vollständig das Krankheitsbild.

II. Versuche mit Streptokokkentoxin.

1. *Streptokokkentoxin in den Ductus choledochus communis injicirt.*

Makroskopisch

finden wir die Leber in früheren Stadien gross und blutreich, in den späteren dagegen von normaler Grösse. Bei einem nach 61 Tagen getöteten Kaninchen war ihre Konsistenz dazu noch ziemlich fest und die Oberfläche etwas granulirt. An der Oberfläche konnte man mehrere kleine gelbliche Flecke sehen.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Veränderungen beziehen sich auf die Gallengänge, auf das dieselben umgebende Bindegewebe und das am nächsten ligende Parenchym. Die *Capillaren* sind überall erweitert. *Venae centrales* und die Verzweigungen der *Vena hepatica* normal. Die *Parenchymzellen* teils normal, teils auf verschiedene Weise degenerirt. Sie sind teils normaler Grösse, teils wieder vergrössert oder vermindert. Ihre Grenzen sind

stellenweise mehr oder weniger undeutlich oder auch ganz verwischt. In einigen Zellen ist das Protoplasma schwach, in anderen wieder sehr stark gefärbt, in einigen findet man reichlich Fett oder Pigment. Die Kerne, deren auch in einigen viele vorkommen, sind ebenso vergrössert oder verkleinert (geschrumpft), stark oder schwach gefärbt, in einigen Zellen ganz verschwunden. Mitosen nicht gefunden. Das *interlobuläre Bindegewebe* erscheint überhaupt vermehrt, in früheren Stadien (1—10 Tage alte Fälle) aufgelockert und kleinzellig infiltrirt, später von festerem Aussehen. In demselben kommen auch Fibroblasten vor. Dieses Hervortreten des Bindegewebes kann man schon 4 Tage nach der Operation in sehr bedeutender Ausdehnung wahrnehmen, aber schon nach einem Tage sind die Bindegewebsfibrillen ziemlich deutlich geschwollen. Das dem Parenchym am nächsten gelegene Bindegewebe, welches auch das lockerste ist, enthält reichlich Reste von nekrotisirenden Parenchymzellen, so wie „neugebildete Gallengänge". In den das Bindegewebe durchziehenden *Blutgefässen* sind die Endothelzellen hier und da angeschwollen und die Wand ein wenig verdickt. An den Wänden einzelner Venen kommt sogar eine Ablagerung weisser Blutkörperchen vor. Die Epithelzellen der *Gallengänge* sind oft grösstenteils zerstört und die übrigen mehr oder weniger alterirt. Das den Gallengängen zunächst liegende Bindegewebe ist aufgelockert und schon sehr frühzeitig (nach 4 Tagen) stark hervortretend, später fest. Dieses Bindegewebe enthält schon frühzeitig Kleinzellen und Fibroblasten, welche zuerst am nächsten von den Gallengängen auftreten und später auch weiter von denselben zum Vorschein kommen. Das dem Bindegewebe am nächsten liegende Parenchym zeigt die oben geschilderten Veränderungen; das übrige Parenchym bietet nichts Bemerkenswertes dar.

Alle diese Veränderungen sind in nächster Nähe von der Injektionsstelle (d. h. in der Hilusgegend) am meisten ausgeprägt und nehmen mit dem Abstande von der Injektionsstelle an Intensität ab.

2. Allgemeine Intoxikation.

Makroskopisch

sieht man die Leber in jüngeren Fällen, besonders nach subkutanen oder intravenösen Injektionen vergrössert, in einigen etwas 10 Tage alten Fällen nach intravenöser Injektion wieder kleiner als normal. An der Oberfläche finden sich bisweilen kleinere oder grössere gelbfarbige Flecke.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Capillaren überall erweitert. Stellenweise in den Parenchymzellen reichlich Fett, bisweilen auch Vacuolen, stellenweise sind die Zellen angeschwollen, stellenweise verkleinert. Die Kerne bald vergrössert, bald verkleinert, bisweilen geschrumpft, hier und da verschwunden. Stellenweise ist die Degeneration so weit fortgeschritten, dass von den Parenchymzellen nur Reste übrig sind. Die Endothelzellen der Blutgefässe sind hier und da angeschwollen, und zwar am meisten in den Venen, ein paar Mal aber auch in den Arterien. Das interlobuläre Bindegewebe überhaupt normal, ebenso die Gallengänge.

Vergleichen wir mit diesen Veränderungen diejenigen, welche nach einer Toxininjektion in dem Parenchym[1]) auftreten, so finden wir dass sie von völlig gleicher Natur sind. Hauptsächlich kommt eine Degeneration der Parenchymzellen vor. Die nekrotisirende Partie wird später durch ein kleinzellig infiltrirtes Bindegewebe vom übrigen gesunden Parenchym abgetrennt. In einigen der an der alterirten Partie befindlichen Parenchymzellen trifft man die Kerne in mitotischer Teilung begriffen.

III. Versuche mit lebenden Staphylokokken.

1. *Staphylokokken in den Ductus choledochus communis eingeführt.*

1 Tag. **Versuch I.**

Kaninchen 190. Gewicht 970 gr. Temperatur 38,8° C. Am $^{27}/_{3}$ 98 um 2 Uhr Nachmittags wurde der Ductus choledochus communis inficirt. Am Abend war die Temperatur 35,6°. Am $^{28}/_{3}$ Gewicht 940 gr., Temperatur Morgens 38,7. Das Kaninchen schien ganz gesund zu sein. Es wurde am $^{28}/_{3}$ um $^{1}/_{2}$ 3 Uhr Nachm. mit Aether getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde in guter Heilung. Peritoneum normal. Die Leber scheint normal zu sein. Inmitten derselben unweit vom Hilus findet sich in dem Parenchym ein Stück des in den Ductus choledochus communis eingeführten Rohres. Ductus

[1]) Der Kontrolle wegen wurde Toxin auch direkt in das Leberparenchym injicirt.

choledochus communis wird aufgeschnitten. Er zeigt keine grössere Veränderungen. In demselben kein Stück des eingeführten Glasrohres zu finden. Die übrigen inneren Organe normal. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle +, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Anordnung der Parenchymzellen überall normal. Die *Capillaren* nicht erweitert. *Venae centrales* und die Verzweigungen der *Vena hepatica* normal, gleichfalls die *Parenchymzellen* und das *interlobuläre Bindegewebe*, sowie die in demselben verlaufenden *Blutgefässe*. *Die Gallengänge:* Im Ductus choledochus communis ist das Epithel zum grössten Teil verschwunden, so dass nur Reste desselben übrig sind, diese stellenweise unerkennbar, stellenweise wieder als Epithelzellen mit Kernen noch deutlich zu sehen. Detritus findet sich im Lumen vor. In einigen grösseren Gallengängen nahe dem Hilus ist das Epithel beinahe überall erhalten, in anderen sind die Epithelzellen mehr oder weniger degenerirt, teils ohne Kerne, teils etwas geschrumpft, und nicht gleich stark gefärbt, in anderen wieder ist das Epithel wohl erhalten. In den mittelgrossen und kleineren Gallengängen weiter vom Hilus ist das Epithel dagegen nicht, oder nur sehr wenig alterirt. *Staphylokokken* können nur im dem im Ductus choledochus communis vorkommenden Detritus aufgewiesen werden.

Versuch II. 2 Tage.

Kaninchen 183. Gewicht 980 gr. Temperatur 38,9° C. Am $^{22}/_{3}$ 98 um $^{1}/_{4}$ 3 Uhr Nachm. wurde der Ductus choledochus communis inficirt. Das Tier nahm an Gewicht ab, so dass es am $^{24}/_{3}$ nur 870 gr. wog. Die Temperatur war am $^{22}/_{3}$ Abends 36,8°, übrigens variirte sie zwischen 38,2° und 39,1°. Das Tier, welches gesund zu sein schien, wurde am $^{24}/_{3}$ um $^{1}/_{2}$ 3 Uhr Nachm. mittelst Aether getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde in guter Heilung. Peritoneum und Därme normal. Die Leber vielleicht etwas vergrössert und blutgefüllt. An der Oberfläche derselben hier und da kleine gelbe Flecken. Im Inneren der Leber zwischen Hilus und dem vorderen Leberrande wurde ein Stück des in den Ductus choledochus communis eingeführten Glasrohrs wieder gefunden. Ductus choledochus communis wurde aufgeschnitten und leer gefunden, die Wand des an den Darm grenzenden Teiles etwas angeschwollen. An den übrigen inneren Organen kann nichts Abnormes aufgewiesen werden. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle +, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Anordnung der Zellen überhaupt normal, nur an einigen Stellen an der Peripherie der Lobuli, sowohl in der Nähe als weiter vom Hilus, kann man Zellenbalken nicht mehr unterscheiden, sondern es liegen die Zellen wie durch einander zerstreut. Etwas kleinzellige Infiltration auch hier vorhanden. Die *Capillaren* überall erweitert. *Venae centrales* so wie die Äste der *Vena hepatica* normal. Die *Parenchymzellen*

normal, ausgenommen diejenigen in den oben genannten Flecken. Hier aber ist das Protoplasma der Zellen (in nach v. Gieson gefärbten Präparaten) dunkel und die Zellgrenzen oft diffus, ja sogar ganz verwischt, sowie die Zellenkerne meistens sehr schwach gefärbt, oft ganz verschwunden. Einzelne Zellen wieder enthalten viele (bis zu zehn) Kerne, einige auch viel Pigment. Stellenweise ist die Degeneration so weit vorgeschritten, dass von den Zellen nur Reste übrig sind. Das *interlobuläre Bindegewebe* auf einigen Stellen aufgelockert und kleinzellig infiltrirt. Auf mehreren Stellen findet man in dem Parenchym ein sehr lockeres, kleinzellig infiltrirtes, nekrotisirende Parenchymzellen enthaltendes Bindegewebe, das bisweilen ohne jeden Zusammenhang mit dem interlobulären Bindegewebe zu sein scheint, meistens aber aus diesem hervorgeht. Auch Fibroblasten kommen vor. An der Peripherie dieser Flecken findet man feine, aus dem Bindegewebe hervorlaufende Bindegewebsfibrillen, welche die Blutcapillaren zu verfolgen scheinen und sich zwischen den Parenchymzellen hervorschieben. In diesem lockeren, von dem interlobulären Bindegewebe ausgehenden Bindegewebe findet man auch „neugebildete Gallengänge". In einigen Ästen der *Vena porta* scheinen die Endothelzellen angeschwollen zu sein. Die Wand in einigen Verzweigungen der *Arteria hepatica* möglicherweise etwas angeschwollen und kleinzellig infiltrirt. *Die Gallengänge*: Die Wand des Ductus choledochus communis ist aufgelockert und etwas kleinzellig infiltrirt. Unter diesen Kleinzellen kommen auch grosse mono- und poly-nucleäre Leucocythen mit amphophilen [1]) Granula vor. Sie liegen teils in Haufen gerade ausserhalb des Gallengangepithels, teils und sehr reichlich in dem lockeren Bindegewebe verstreut. Das Epithel ist erhalten, die Zellen aber sind stellenweise etwas degenerirt, so dass die Kerne schwach gefärbt sind oder ganz fehlen. In den meisten Gallengängen des Hilus verhält es sich wie im Ductus choledochus communis, in einzelnen grösseren dagegen ist das Epithel so zerstört, dass von den Zellen nur Reste übrig geblieben sind. In den Gallengängen wieder, welche weiter vom Hilus entfernt sind, findet man das Epithel überall erhalten; die Kerne hier und da schwach gefärbt. *Staphylokokken* sind nicht zu finden.

Tage 4. **Versuch III.**

Kaninchen 186. Gewicht 1500 gr. Temperatur 38,8° C. Am $^{27}/_{3}$ 98 Nachm. wurde der Ductus choledochus communis inficirt. Nach der Operation nahm das Gewicht bis 1400 gr. am $^{31}/_{3}$ ab. Die Temperatur variirte zwischen 38,4° und 39,9°. Das Kaninchen schien doch gesund zu sein. Es wurde am $^{31}/_{3}$ mittelst Aether getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde in guter Heilung. Peritoneum normal. Die Leber vielleicht etwas gross und blutreich. An ihrer Oberfläche hier und da einige stecknadelknopfgrosse, gelbe Flecken; nahe der vorderen Leberwand sogar eine (c. 7 mm. im Diameter messende) grosse gelbe Partie. Ductus choledochus communis, dem Aussehen nach normal, wurde aufgeschnitten und leer gefunden. Es ist nicht einmal in der

[1]) Diese sind in den Leucocythen vorkommende Granula, welche sowohl sauere als basische Farbstoffe aufnehmen. Ehrlich (Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891) giebt an, dass sie sich zum grossen Teil in den Leucocythen des Kaninchenblutes finden und dass sie den neutrophielen Granulationen der polynucleären Zellen des menschlichen Blutes entsprechen.

Leber[1]) ein Stück des eingeführten Glasrohres wiedergefunden worden. In der Gallenblase eine geringe Menge trüber Galle zu finden. Die übrigen inneren Organe normal. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle + die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli sind am deutlichsten zu unterscheiden, die Anordnung der Zellen normal, stellenweise aber, besonders in der Nähe des Hilus, nicht deutlich hervortretend. In verschiedenen Teilen der Lobuli geringere Anhäufungen von Kleinzellen.

Die *Blutcapillaren* erweitert, die *Venae centrales* normal, ebenso die Äste der *Vena hepatica*. Die *Parenchymzellen* besonders nahe dem interlobulären Bindegewebe in der Gegend des Hilus auf verschiedene Weise alterirt. So sind einige Zellen mit dunkelgefärbtem Protoplasma stark verkleinert. Ihre Kerne sind geschrumpft und sehr stark tingirt. Andere von normaler Grösse zeigen einen sehr grossen und relativ schwach gefärbten Kern. Auch giebt es Zellen, welche reichlich Pigment und Fett in grösseren oder kleineren Tropfen enthalten. Der Kern in denselben ist oft dem Anschein nach garnicht verändert. *Das interlobuläre Bindegewebe*, das besonders in der Gegend des Hilus sehr reichlich vorkommt, ist aufgelockert und seine einzelnen Fibrillen scheinen an mehreren Stellen angeschwollen zu sein. In demselben, und zwar in den am nächsten zu dem Parenchym gelegenen Teilen, findet man im Untergang sich befindende Leberparenchymzellen oder Reste davon. Auch „neugebildete Gallengänge" kommen vor. Überall ist das Bindegewebe kleinzellig infiltrirt. Unter diesen Kleinzellen kommen sowohl Lymphocythen[2]) als mono- und polynucleäre Leucocythen mit amphophilen Granula vor, und zwar die letzteren wie auch Fibroblasten stellenweise sehr reichlich. Von dem interlobulären Bindegewebe ausgehend, findet man an der Grenze gegen das Parenchym an mehreren Stellen ein sehr lockeres Bindegewebe, welches gewöhnlich kleinzellig infiltrirt ist und in welchem nekrotisirende Parenchymzellen oder nur Reste davon nachweisbar sind. Es strecken sich von diesem Bindegewebe aus längs den Blutcapillaren gegen das Innere der Lobuli feine Bindegewebsbündelchen, die sich an die Wände der Capillaren legen oder in dem zwischen den Parenchymzellen gelegenen Bindegewebsstroma verlieren. In einigen Ästen der *Vena porta* sind die Endothelzellen angeschwollen (Taf. VII Fig. 1) und im Lumen des Gefässes findet sich eine Ansammlung von weissen Blutkörperchen. Die Aste der *Arteria hepatica* normal. Die *Gallengänge* sowohl in der Nähe des Hilus als weiter davon entfernt oft pathologisch verändert. So sieht man in einigen das Epithel von der Wand des Gallenganges abgelöst, oft jedoch in dem Lumen des Ganges vorhanden, gewöhnlich ist es doch zum grössten Teil beibehalten. Die Kerne aber dieser letztgenannten Zellen bieten oft eine etwas veränderte Form dar und sind auch stellenweise schwach gefärbt, oder können sogar gänzlich fehlen. An anderen Stellen wieder findet man die Epithelzellen etwas angeschwollen und ohne Kerne. Sowohl im Lumen des Ductus choledochus communis als im Epithellager derselben und in dem am nächsten liegenden Bindegewebe trifft man Leucocythen mit amphophielen Granula. An einer Stelle kann man ihre Wanderung von einer Vene auf einem Gallengang verfolgen (Taf. VII Fig. 1). Stellenweise findet man wieder Gallengänge, in denen das Epithel nur als eine ziemlich homogene Masse nachweisbar ist. Diese Masse ist stellenweise

[1]) Wahrscheinlich waren sie von dem Ductus choledochus communis in den Darm befördert worden und mit den Foecalmassen abgegangen.

[2]) Ich verstehe unter diesem Namen die kleinen weissen Blutkörperchen, welche einen grossen Kern, der die ganze Zelle beinahe ausfüllt, haben.

von einem durch dieselbe dringenden und im Lumen des Gallenganges hervorragenden, von dem den Gallengang umgebenden Bindegewebe ausgehenden, lockeren Bindegewebe bisweilen ganz durchwachsen (Taf. VII Fig. 4). Dieses Gewebe enthält Kleinzellen und Fibroblasten. In den Gallengängen treten diese Veränderungen etwas ausgeprägter nahe dem Hilus als weiter davon auf.

Das Bemerkenswerteste in dieser Leber ist also das stark hervortretende Bindegewebe, welches sich immer an das interlobuläre anschliesst. Dieses scheint darum in sehr bedeutendem Grade vermehrt. Von diesem Bindegewebe dringen Bindegewebsfibrillen in das Innere des Lobulus vor, und wo derselbe am meisten hervortritt, scheinen die Parenchymzellen ihrerseits in grosser Zahl verschwunden zu sein, oder man sieht von denselben stellenweise nur unbedeutende Reste. Wo diese Veränderungen vorhanden sind, findet man immer im interlobulären Bindegewebe mehr oder weniger stark veränderte Gallengänge.

Die schon makroskopisch durch ihre gelbe Farbe hervortretende Partie zeigt bei mikroskopischer Untersuchung einen stark erweiterten Gallengang, wo man von den Epithelzellen nur einige Reste findet. Derselbe ist von einer reichlich Kleinzellen enthaltenden Detritusmasse gefüllt. Das Bindegewebe um den Gallengang ist stark aufgelockert und stellenweise sehr stark kleinzellig infiltrirt. Die Zellen des am nächsten liegenden Parenchyms sind hier und da mehr oder weniger hochgradig degenerirt, wie schon oben beschrieben wurde, und in einer Entfernung von ungefähr einem halben Lobulus von dem Gallengange durch eine deutlich kleinzellig infiltrirte Demarkationszone von dem übrigen Parenchym abgegrenzt. *Staphylokokken* findet man in den sowohl beim Hilus als in den weiter davon gelegenen Gallengängen. Sie kommen teils zwischen den abgestossenen Epithelzellen in den Lumina der Gallengänge vor, teils auch, obwohl sehr selten, zwischen den noch an der Wand befindlichen Epithelzellen, ja sogar in dem den Gallengang umgebenden Bindegewebe, aber hier nur an solchen Stellen, die unmittelbar ausserhalb der Partien liegen, wo das Epithel verschwunden ist.

8 Tage.

Versuch IV.

Kaninchen 184. Gewicht 1,050 gr. Temperatur 38,6° C. Am $^{27}/_{3}$ 98 Vormittags wurde der Ductus choledochus communis inficirt. Am Abend war die Temperatur 36,7°. Abnehmen des Gewichts bis 850 gr. (an $^{31}/_{3}$), dann wieder Zunehmen bis auf 900 gr. (an $^{4}/_{4}$). Die Abendtemperatur, den Operationstag ausgenommen, variirte zwischen 38,2° und 39,0°. Das Tier schien die letzten Tage etwas matt. Es wurde am $^{4}/_{4}$ durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde in guter Heilung. Das Peritoneum normal. Die Leber vergrössert. Nahe an der Spitze eines Lobus findet man an der Oberfläche eine gelbliche Partie von ungefähr 1,5 cm im Durchmesser. Etwa 0,5 cm. davon gegen den Hilus wurde in einem Gallengange ein Stück des in den Ductus choledochus communis eingeführten Glasrohres angetroffen. An der Oberfläche der Leber konnte man auch einzelne gelbe Flecken sehen. Ductus choledochus communis wurde aufgeschnitten und leer gefunden. Die Wand desselben nicht verdickt, die Oberfläche glatt. Die Gallenblase enthielt ziemlich reichlich hellgrüne, etwas trübe Flüssigkeit; keine Glasstücke zu finden. An dem gegen das Leberparenchym gewandten Teil der Gallenblase war die Schleimhaut in einer Ausdehnung von einigen mm² ulceri-

rend. Beim Einschnitt an dieser Stelle war die Wand der Gallenblase stark verdickt. In dem am nächsten liegenden Teil des Parenchyms fand man kleinere gelbe Herde mit oft dickflüssigem eiterigem Inhalt. Von den übrigen inneren Organen nichts Abnormes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle +, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli überall deutlich, und die Anordnung der Zellen meistens normal. Stellenweise aber (hauptsächlich an der Peripherie der Lobuli) kann man die Zellenbalken nicht unterscheiden. Die pathologischen Veränderungen können einen ganzen und dazu noch einen Teil eines angrenzenden Lobulus umfassen. In den pathologisch veränderten Flecken und dazu noch hier und da im Parenchym findet man etwas kleinzellige Infiltration und stellenweise kommen stark veränderte, durch eine kleinzellig infiltrirte Zone vom übrigen Parenchym abgegrenzte Partien vor. In den am stärksten veränderten Partien ist nur ein Bindegewebsstroma zu sehen, welches in seinen Maschen mehr oder weniger degenerirte Parenchymzellen oder Reste derselben enthält. Die *Capillargefässe* sind überall erweitert. Um einige *Venae centrales* herum geringe Ansammlung von Kleinzellen. In einigen Ästen von *Vena hepatica* sind die Endothelzellen etwas angeschwollen. Die *Parenchymzellen* zeigen verschiedene Stadien der Degeneration. Teils sind die Zellen vergrössert, teils vermindert. Die Zellengrenzen sind oft diffus und das Protoplasma dunkel gefärbt. In einigen kommen Vacuolen, in anderen Fett oder Pigment vor. Die Kerne sind oft etwas geschrumpft, bisweilen fehlen sie ganz. In einigen Zellen findet man eine grosse Anzahl stark gefärbter Körnchen von verschiedener Grösse, welche den im Kern vorkommenden Körnchen ganz ähnlich sind, auch ihre Anordnung wie im Kerne. In anderen Zellen können sie, wie es scheint, in den noch sichtbaren Resten des Kerns oder nahe von denselben in dem Protoplasma liegen. Das interlobuläre Bindegewebe ist stellenweise stärker hervortretend, aufgelockert und hier und da besonders um die Gallengänge kleinzellig infiltrirt (sowohl Lymphocythen als auch mono- und polynucleäre Leucocythen mit amphophilen Granula). Die Bindegewebsfibrillen sind oft angeschwollen. Am äusseren Rande des Bindegewebes findet sich ein etwas lockeres Bindegewebe, von welchem feine Bindegewebsfibrillen sich gegen das Innere des Parenchyms erstrecken und, wie es scheint, die Blutcapillaren verfolgen. In diesem lockeren Gewebe sieht man oft degenerirende Parenchymzellen oder auch nur Reste davon. Auch „neugebildete Gallengänge“ kommen, obwohl nicht reichlich, vor. Die Endothelzellen in einigen Ästen der *Vena porta* etwas angeschwollen. In einigen Ästen der *Arteria hepatica* scheint die Wand etwas kleinzellig infiltrirt. Die *Gallengänge* sind mehr oder weniger alterirt; in einigen ist das Epithel noch erhalten, obwohl ein grosser Teil der Zellen degenerirt sind, oder treten sie mit geschrumpften und oft schwach gefärbten Kernen auf, falls diese nicht ganz verschwunden sind. An anderen Stellen wieder ist die Degeneration so weit fortgeschritten, dass von den Epithelzellen nur Reste übrig sind, ja sie können auch ganz verschwunden sein. In dem Inneren der Gallengänge findet man oft eine Detritusmasse, die mehr oder weniger degenerirte Epithelzellen enthält. Auch aber, wenn die Epithelzellen nicht so bedeutend alterirt sind, kann das zunächst ausserhalb der Gallengänge gelegene Bindegewebe und die diesem am nächsten gelegenen Parenchymzellen pathologisch verändert sein (Taf. VIII Fig. 10 A). Hier findet man das Bindegewebe aufgelockert und kleinzellig infiltrirt (sowohl Lymphocythen wie auch Leucocythen mit amphophilen Granula). Von einigen angrenzenden Parenchymzellen sind nur Reste übrig, während andere, wie oben beschrieben, degenerirt sind. Es finden sich ungefähr analoge Veränderungen an der Gallenblase.

Die Veränderungen sind auf verschiedene Weise mit einander verbunden. Im Inneren der Lobuli, meistens aber an der Grenze gegen das interlobuläre, oder das oben genannte im Parenchym vorkommende Bindegewebe zeigen die Parenchymzellen die schon geschilderten verschiedenen Degenerationsformen. Die Veränderungen des interlobulären Bindegewebes und diejenigen der Gallengänge kommen in denselben Partien vor, und wo diese am meisten hervortreten, finden wir auch jene am deutlichsten entwickelt (Taf. VIII Fig. 10). Im Zusammenhange mit den Veränderungen in der Gallenblase sehen wir solche auch im angrenzenden Parenchym, wo sie am meisten in der Nähe des epithellosen Teiles der Blasenwand oder solchen Partien, wo die noch erhaltenen Epithelzellen alterirt sind, besonders hervortreten. In dem gleich ausserhalb der Mitte dieser epithellosen Partie (der Blasenwand) gelegenen Teil des Leberparenchyms ist die Nekrose am bedeutendsten. Hier findet man an einer Stelle ein sehr lockeres Bindegewebsnetz, dessen Maschen leer sind, oder stellenweise eine homogene oder feinkörnige Masse nebst Kleinzellen enthalten. An anderen Stellen hat sich die Nekrose so weit entwickelt, dass nicht einmal von dem Bindegewebsstroma die Struktur mehr zu sehen ist. Diese Partien sind durch ein dünnes, aufgelockertes und kleinzellig infiltrirtes Bindegewebsmembran (die Wand der Gallenblase) gegen die eine Seite abgegrenzt, gegen die andere wieder (das Leberparenchym) trennt eine Schicht sehr lockeren Bindegewebes die alterirten Partien vom normalen Parenchym. In dem Bindegewebe sieht man, besonders nahe dem gesunden Parenchym, Reste von degenerirten Leberzellen, oft auch Kleinzellen und stellenweise grosse Zellen mit amphophilen Granula, wie auch Fibroblasten. *Staphylokokken* kommen reichlich frei in den Lumina vor, am inneren Rande und zwischen den Zellen des Epithels, ja sogar in dem Bindegewebe gleich ausserhalb der Gallengänge. Die den Staphylokokken am nächsten gelegenen Epithelzellen sind gewöhnlich mehr oder weniger stark degenerirt. Auch kommen die Kokken sowohl in der in der (Taf. IX Fig. 18 und Fig. 18 A) Gallenblase befindlichen Detritusmasse als in der Wand der Blase vor, und zwar reichlicher an den Stellen, wo das Epithel verschwunden ist. Am reichlichsten trifft man sie in der ausserhalb der Gallenblase befindlichen Detritusmasse. Hier sind sie sowohl in der homogenen Masse als in einer reichlicheren Anhäufung von Kleinzellen, und zwar hier am meisten nachzuweisen, teils in den Kleinzellen eingeschlossen, teils nicht. In beiden Fällen können sie normal oder degenerirt sein. Im angrenzenden Bindegewebe sind sie nur gleich ausserhalb der genannten Abscesse vorhanden.

18 Tage. **Versuch V.**

Kaninchen 187. Gewicht 1,800 gr. Temperatur 38,8° C. Am $^{27}/_{3}$ 98 wurde Ductus choledochus communis inficirt. Temperatur am Abend nur 37,2°. Nach der Operation nahm das Gewicht konstant bis 1,100 gr. am $^{14}/_{4}$ ab. Temperatur gewöhnlich zwischen 38,0° und 39,2° (Einmal Steigerung bis zu 40,0° am $^{31}/_{3}$). Nach dem $^{7}/_{4}$ war die Temperatur meistens unter 38,0° (am $^{10}/_{4}$ sogar 36,7°). Nach diesem Tage trat Mattigkeit ein. Am $^{15}/_{4}$ um 9 Uhr wurde das Tier tod angetroffen und gleich obducirt.

Sektionsergebnis.

Das Tier sehr abgemagert. Bauchwunde gut geheilt. Peritoneum normal. Die Leber gross, an der Oberfläche derselben zahlreiche grössere und kleinere gelbe Flecken. Die Gallenblase so wie die Gallengänge stark erweitert und ihre Wände stark verdickt. Beim Einschneiden in die Gallenblase quillt eine gelbliche, käsige

Massen enthaltende Flüssigkeit hervor. Die Milz ist klein, schlaff, bläulich gefärbt. Die hinteren und unteren Teile der Lungen etwas blutgefüllt. Von den inneren Organen übrigens nichts Abnormes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle +, die eine Niere —, die Milz +.

Mikroskopische Untersuchung.

Die einzelnen Lobuli sind infolge des reichlich vorkommenden Bindegewebes stellenweise nicht deutlich zu sehen, doch tritt auch hier die Anordnung der Zellen in Balken hervor. Im Parenchym findet man hier und da eine unbedeutende, kleinzellige Infiltration. Die *Blutcapillaren* überall erweitert. Die Wände der *Venae centrales* erscheinen etwas verdickt. In den gleichfalls verdickten Wänden der *Arteria hepatica* kommt an einigen Stellen eine unbedeutende kleinzellige Infiltration vor. Die Parenchymzellen sind, besonders an der Grenze gegen das vermehrte Bindegewebe oft etwas verkleinert, haben stark gefärbtes Protoplasma und stellenweise etwas geschrumpfte und stark gefärbte Kerne. Hier und da finden sich auch Zellen mit vielen Kernen. Ein Teil derselben enthalten Pigment, andere Fett in grossen Tropfen oder Vacuolen. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist überall sehr vermehrt, oft sind sogar nur Reste der Lobuli übrig. Est ist sehr locker und hauptsächlich um die Gallengänge herum etwas kleinzellig infiltrirt. Die Kleinzellen sind teils Lympho- teils Leucocythen mit amphophielen Granula. Auch kommen Fibroblasten ziemlich gleichmässig im ganzen Bindegewebe vor. Am Rande gegen das Parenchym sind ziemlich reichlich „neugebildete Gallengänge" zu beobachten. Oft geht aus dem festen Bindegewebe ein sehr lockeres hervor, in welchem nekrotisirende Parenchymzellen oder Reste davon vorkommen. Von diesem Bindegewebe strecken sich feine Bindegewebsfibrillen in das Innere des Parenchyms, scheinbar den Blutcapillaren folgend, an deren Wände sie sich schliesslich anlegen. Die Äste der *Vena porta* und *Vena hepatica* normal. Die Gallengänge überall mehr oder weniger alterirt. Mit Hinsicht aber auf die Gravität der Veränderungen kann man in den verschiedenen Teilen der Leber keinen Unterschied wahrnehmen. In einigen *Gallengängen* sind die Epithelzellen noch erhalten, die Kerne aber etwas geschrumpft, in anderen wieder (Taf. VII, Fig. 3) sind sie, obwohl von ihren Plätzen verschoben, doch vollkommen erkennbar und bilden im Lumen des Gallenganges einen freien Ring. An diesen, auch aber an solchen Stellen, wo der Prozess noch nicht so weit fortgeschritten ist, sieht man in den Lumina der Gallengänge Kleinzellansammlungen (Lymphocythen aber meistens ein- oder viel-kernige Leucocythen mit amphophielen Granula). Wenn der pathologische Prozess noch weiter fortschreitet, verschwinden die Epithelzellen vollständig, die weissen Blutkörperchen zerfallen und gleichzeitig scheint der Gallengang sich etwas zu erweitern (Taf. VII, Fig. 2). In der nun im Gallengange auftretenden Detritusmasse kommen *Staphylokokken* teils intra- teils extracellulär vor. Bald sind sie dem Anschein nach normal, bald mehr oder weniger degenerirt. (Taf. VII Fig. 2 A). Auch in dem, dem Gallengang am nächsten gelegenen Bindegewebe kommen einzelne Staphylokokken vor. Dazu findet man sie in einigen Asten der Vena hepatica und an einzelnen Stellen in dem Parenchym, wo sie oft etwas degenerirt erscheinen. Sie liegen zwischen den Parenchymzellen, von denen die angrenzenden gewöhnlich schwächer gefärbte Kerne als die übrigen zeigen.

In diesem Falle finden wir also, dass sich die pathologischen Veränderungen hauptsächlich auf die Gallengänge, in denen und in deren Anschluss sich Abscesse an mehreren Stellen entwickelt haben, sowie auf das interlobuläre Bindegewebe und das naheliegende Parenchym beziehen. Das Parenchym ist reducirt, das Bindegewebe dagegen scheint stark vermehrt zu sein.

30 Tage. **Versuch VI.**

Kaninchen 189. Gewicht 1400 gr. Temperatur 38,2° C. Am $^{27}/_{3}$ 98 Nachm. wurde der Ductus choledochus communis inficirt. Nach der Operation Abnahme des Gewichts bis 1,100 gr. (am $^{12}/_{4}$), nachher Zunahme mit Variiren zwischen 1,200 gr. und 1,300 gr. Am $^{26}/_{4}$ 1,250 gr. Die Temperatur am Abend des Operationstages 37,2°, sonst schwankte sie zwischen 38,0° und 39,8° (den $^{7}/_{4}$ ausgenommen, wo sie auf 36,8° herabsank, und den $^{25}/_{4}$ wo sie 40,4° erreichte). Die letzten Tage deutliche Mattigkeit. Das Tier wurde am $^{26}/_{4}$ mit Aether getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde gut geheilt. Das Peritoneum normal. Die Leber gross und fest, ihre Oberfläche stellenweise etwas braungrau gefärbt. Beim Einschnitt findet man, besonders in den grauen Partien das Bindegewebe vermehrt. Die Gallengänge stark erweitert, von einem ziemlich breiten Streifen grauroten Gewebes umschlossen. Ductus choledochus communis und die Gallenblase stark erweitert, ihre Wände verdickt. Dieselben so wie auch die grösseren Gallengänge beim Hilus enthalten eine kleine Menge schleimiger Flüssigheit, in welcher grünfarbige käsige Massen vorkommen. Vom eingeführten Glasrohre keine Spur. Von übrigen inneren Organen nichts Besonderes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle +, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Anordnung der Zellen in den Lobuli stellenweise normal, stellenweise wieder ist ihre normale Anordnung unerkennbar. Oft sind sogar ganze Lobuli fast vollkommen verschwunden und durch Bindegewebe ersetzt. Die *Blutcapillaren* überall erweitert. Die *Venae centrales* scheinen hie und da etwas verkleinert und ihre Wände sowie diejenigen der *Arteria hepatica* etwas verdickt. Die Parenchymzellen, besonders an der Grenze gegen das Bindegewebe, auch aber im Inneren der Lobuli, etwas vermindert und ihr Protoplasma dunkel gefärbt. Ihre Kerne sind oft ein wenig geschrumpft und dunkel gefärbt. Ein Teil der Zellen enthalten mehrere Kerne, in vielen sieht man Pigment, in einigen dazu noch Fett in ziemlich grossen Tropfen. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist überall bedeutend vermehrt und an einigen Stellen von ziemlich festem Aussehen, an anderen wieder, und zwar an der Grenze gegen das Parenchym und um einige Gallengänge herum, sehr locker und ein wenig kleinzellig infiltrirt (fast ausschliesslich Lymphocythen). Auch in dem festen Bindegewebe kommen Fibroblasten reichlich vor. Es erstreckt sich von diesem Bindegewebe an der Grenze gegen das Parenchym in dasselbe hinein ein sehr lockeres Bindegewebe, das etwas kleinzellig infiltrirt ist und dazu Fibroblasten enthält. In demselben kommen auch nekrotisirende Parenchymzellen oder nur Reste davon vor. An zahlreichen Stellen kommen „neugebildete Gallengänge", und zwar am meisten an der Grenze zwischen dem lockeren und festen Bindegewebe, vor. Die von dem lockeren Bindegewebe ausgehenden Bindegewebsfibrillen scheinen die Wände der Blutcapillaren zu verfolgen und denselben sich anzulegen oder sogar in dieselben sowie in das interlobuläre Bindegewebe (Taf. VII Fig. 5 A) überzugehen. Oft dringen sie auch zwischen die Parenchymzellen hinein, so dass diese beinahe vollständig von einander getrennt werden. Dieses Bindegewebe dringt bisweilen durch den ganzen Lobulus bis an

die *Vena centralis* vor, um welche es verdickt erscheint und in die Wand derselben übergeht. In einigen Ästen der *Vena porta* sind die Endothelzellen leicht geschwollen. Die Äste der *Arteria hepatica* normal. Die *Gallengänge* zeigen die pathologischen Prozesse in sehr verschiedenen Entwickelungsstadien. So findet man in einigen die Epithelzellen noch erhalten, in anderen wieder teilweise oder ganz von der Wand abgestossen, mehr oder weniger degenerirt. Das Lumen einiger Gallengänge ist oft mehr oder minder mit einer weisse Blutkörperchen enthaltenden Detritusmasse gefüllt, oder man sieht stellenweise ein lockeres Bindegewebe, welches sogar das ganze Lumen des Gallenganges ausfüllen kann (Taf. VII Fig. 5), sehr kleinzellig infiltrirt ist und auch Fibroblasten enthält. *Staphylokokken* kommen sowohl in der Detritusmasse als in den weissen Blutkörperchen und teils degenerirt, teils dem Anschein nach normal vor. Stellenweise habe ich sie im Inneren der Epithelzellen der Gallengänge sowie zwischen denselben mehr oder weniger degenerirt, dagegen nicht in dem naheliegenden Bindegewebe gefunden.

Versuch VII. 60 Tage.

Kaninchen 185. Gewicht 1,950 gr. Temperatur 38,4° C. Am $^{27}/_{3}$ 98 wurde der Ductus choledochus communis inficirt. Nach der Operation Abnahme des Gewichts bis 1,450 gr. (am $^{12}/_{4}$), später Variiren zwischen 1,400 und 1,500 gr. und am $^{26}/_{5}$ 1,530 gr. Die Temperatur variirte meistens zwischen 38,1° und 39,8° stieg aber doch einige Mal über 40,0° (höchstens 40,5°). Das Tier schien doch ziemlich gesund und wurde am $^{26}/_{5}$ durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde gut geheilt. Das Peritoneum normal. Die Leber ist stellenweise stark verändert, stellenweise wieder dem Aussehen nach normal. Einer der Leberloben ist hellbraun und zur Grösse einer Haselnuss reducirt, seine Konsistenz fest. In einem anderen Teil der Leber trifft man eine etwa zwei cm. im Durchschnitt messende Partie, welche von dem gesunden Leberparenchym durch ein graugelbes festes Gewebe abgegrenzt ist, und beim Einschneiden eine Höhle mit käsigem Inhalt zeigt. Ähnliche aber kleinere Höhlen trifft man übrigens auch hier und da in dem Parenchym an. Die Gallengänge überall sehr erweitert und von reichlichem Bindegewebe umschlossen. Ductus choledochus communis ebenfalls erweitert und seine Wand verdickt. In demselben wurde ein Stück des eingeführten Glasrohres wiedergefunden. In den Gallengängen und in der erweiterten Gallenblase reichlich hellgrüne schleimige Flüssigkeit, in der sich kleine Körnchen grünen Griesses vorfanden, welche sich auch an das Stück des Glasrohrs abgesetzt hatten. Von übrigen Organen nichts Abnormes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, (das normale Parenchym) Leber (Abscess) +, Galle +, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die pathologischen Veränderungen in den verschiedenen Teilen sind was ihre Intensität und Extensität betrifft sehr verschieden. An einigen Stellen sind die Lobuli ganz deutlich und die Anordnung der Zellen vollkommen normal, an anderen wieder sind die verschiedenen Lobuli infolge der bedeutenden Vermehrung des

Bindegewebes gänzlich verwischt. Ja, man findet sogar Partien, wo das Bindegewebe so vollkommen vorherrscht, dass vom Parenchym nur Reste übrig sind. Auch findet man nekrotisirende und zerfallende Gewebe, die von einer grösseren oder geringeren Schicht lockeren, Fibroblasten reichlich enthaltenden Bindegewebes vom gesunden Parenchym abgegrenzt sind. Im Inneren des nekrotischen Gewebes sind Partien vorhanden, in welchen die Parenchymzellen noch wohl erkennbar sind, ja sogar deutliche Kerne enthalten. Auch kleinzellige Infiltration kommt vor, und unter diesen Kleinzellen findet man ziemlich viel Leucocythen mit amphophielen Granula, und dies sowohl in den beinahe nekrotischen Partien so wie in dem umgebenden Bindegewebe. Stellenweise ist die Zerstörung mehr ausgeprägt, so dass nur ein Netzwerk teils mit leeren, teils mit von einer feinkörnigen Masse ausgefüllten Maschen hervortritt. An einigen Stellen, wo nicht einmal das Bindegewebsstroma mehr hervortritt, findet man hier und da von der Umgebung in der Detritusmasse sich hervordrängende neugebildete Blutgefässe. Diese Partien kommen teils in Verbindung mit stark alterirten Gallengängen, teils wieder, wie es scheint, ohne jeden Zusammenhang mit diesen vor. Die *Blutcapillaren* überall erweitert. Die *Venae centrales* teils normal, teils wieder sind ihre wie auch die Lumina der Äste der *Vena hepatica* verkleinert und ihre Wände etwas verdickt. Die *Parenchymzellen* sind in verschiedenen Teilen der Leber sehr verschieden. Bald treten sie normal, bald verkleinert, oft mit unregelmässig geformten, teils stark, teils schwach gefärbten Kernen auf. Im früheren Falle sind sie oft vermindert, im letzteren vergrössert. An vielen Stellen trifft man auch grosse, vielkernige Zellen sowie Zellen, die reichlich Pigment enthalten, Fett kommt nicht in bedeutenderer Menge vor. Das *Bindegewebe* und zwar das *interlobuläre* ist stellenweise reichlich vorhanden. Es ist dem Aussehen nach ein altes, festes Bindegewebe und überhaupt nicht kleinzellig infiltrirt. Doch trifft man hier und da, vor allem um einige Gallengänge, Ansammlungen von Kleinzellen. An der Grenze gegen das Parenchym findet man im Zusammenhange mit dem festen Bindegewebe ein sehr lockeres solches, das auch ziemlich kleinzellig infiltrirt ist und nekrotisirende Parenchymzellen oder Reste davon enthält. Von diesem Bindegewebe strecken sich in das Parenchym feine Bindegewebsfibrillen, welche, wie es scheint, die Blutcapillaren verfolgen und oft bis an die Venae centrales reichen. Stellenweise sind die Parenchymzellen durch dieses Bindegewebe von einander vollkommen getrennt. In diesem Bindegewebe kommen — obgleich nur spärlich — „neugebildete Gallengänge“ vor. Die Äste der *Vena hepatica* zeigen nichts deutlich Abnormes, in den Ästen der *Arteria hepatica* findet man die Gefässwand stellenweise etwas angeschwollen und kleinzellig infiltrirt. Die Gallengänge sind teils intakt, teils mehr oder weniger alterirt, so dass die Epithelzellen oft ganz verschwunden sind, auch aber so wie ihre Kerne nur etwas geschrumpft sein können. In den Gallengängen kommt auch stellenweise mehr oder weniger Detritus vor. An anderen Stellen dagegen ist das ganze Lumen davon gefüllt, und es enthält hier mehr oder weniger reichlich weisse Blutkörperchen, während von den Epithelzellen keine Spur zu sehen ist. Auch in dem Ductus choledochus communis ist das Epithel degenerirt und stellenweise von der stark angeschwollenen Wand abgelöst. *Staphylokokken* trifft man spärlich, sowohl in dem Lumen des Ductus als auch in den Gallengängen, sowohl am Hilus als weiter davon an. Dazu findet man noch, sowohl in dem Ductus choledochus communis (reichlich) als auch in den grossen Gallengängen beim Hilus (spärlich) ein in den vom Hilus entfernter verlaufenden Gallengängen garnicht vorkommendes Stäbchen.

2. Staphylokokken intravenös injicirt.[1])

Versuch VIII. 1 Tag.

Kaninchen 198. Gewicht 1,600 gr, Temperatur 38,9° C. Am $^{31}/_{3}$ 98 um 8 Uhr Nachm. wurde intravenös[2]) 0,5 cm.³ Bouillonkultur injicirt. Am $^{1}/_{4}$ Gewicht 1,530 gr.; Temperatur Morgens 39,7°. Das Tier wurde in Agone am Abend um 8 Uhr durch einen Schlag in den Nacken getötet und sofort obducirt.

Sektionsergebnis.

An der Injektionsstelle nichts Bemerkenswertes. Die Leber etwas vergrössert und blutgefüllt, an der Oberfläche einzelne gelbe Flecken. Die Lungen und Nieren etwas blutreich. Von den übrigen inneren Organen nichts Bemerkenswertes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber +, Galle —, die eine Niere +, die Milz +.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli überall deutlich und die Anordnung der Parenchymzellen normal. Die *Blutcapillaren* erweitert, hier und da sogar kleine Blutung. Die *Venae centrales* normal. Auf zahlreichen Stellen findet man die *Parenchymzellen*, besonders an der Peripherie der Lobuli, vergrössert und ihre Kerne scheinen an einigen Stellen etwas stärker gefärbt, übrigens aber normal. Stellenweise enthalten die Zellen etwas körniges, dunkles Pigment, hier und da auch Vacuolen. Das *interlobuläre Bindegewebe* und die in demselben befindlichen *Blutgefässe* und *Gallengänge* normal. *Staphylokokken* nicht aufweisbar.

Versuch IX. 2 Tage.

Kaninchen 197. Gewicht 1,500 gr. Temperatur 38,9° C. Am $^{31}/_{3}$ 98 um 8 Uhr Nachm. 0,5 cm.³ Bouillonkultur intravenös injicirt. Am $^{1}/_{4}$ Gewicht 1,430 gr. Temperatur Morgens 40,4° Abends 39,6°. Am $^{2}/_{4}$ um 2 Uhr Nachm. wurde das Tier in Agone durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Injektionsstelle normal. Peritoneum etwas feucht, glänzend. An der Oberfläche der Leber ein paar punktförmige gelbe Flecken. In den Lungen kleinere dunkelfarbige Partien mit vermindertem Lufthalt und an deren Oberfläche einzelne

---

[1]) Alle diese Versuchstiere, mit Ausnahme desjenigen in Versuch XI, wurden mit derselben Kultur inficirt. Zu letztgenanntem Versuche wurde eine einen Tag alte Kultur gebraucht, die von einem drei Tage früher gestorbenen Kaninchen stammte. Dieses war wieder mit denselben Staphylokokken wie die übrigen zu dieser Serie angewandten Tiere inficirt.

[2]) Hier wie in allen Experimenten dieser Serie wurde die Injektion in eine Ohrenvene gemacht.

Hämorrhagien. Im Pericardium reichlich helle, seröse Flüssigkeit. An der Oberfläche des Herzens mehrere kleine gelbe Flecken. Beim Einschnitt hier sieht man die veränderten Partien keilförmig in das Innere des Gewebes hineinragen. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle + die eine Niere +, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli überall deutlich, nicht aber so die Zellenbalken. Hier und da sind die Parenchymzellen sogar ganz zerstört. Die *Blutcapillaren* überall erweitert; hier und da in dem Parenchym kleine Blutungen. Die *Venae centrales* normal. In den Ästen der *Vena hepatica* findet man dagegen die Intima stellenweise deutlich verdickt und sogar etwas kleinzellig infiltrirt. Die *Parenchymzellen* in verschiedenen Teilen der Lobuli etwas verkleinert und ihr Protoplasma dunkel gefärbt. Die Kerne zeigen dagegen keine deutlichen Veränderungen. An anderen Stellen dagegen sind die Parenchymzellen sehr hochgradig alterirt; die Kerne mehr oder weniger schwach gefärbt, ja sie fehlen sogar vollkommen. Von den Zellen sind stellenweise nur Reste übrig, welche man oft in den Maschen eines Bindegewebsstromas findet. Diese Veränderungen sind hier und da von kleinzelliger Infiltration begleitet. Das *interlobuläre Bindegewebe* scheint stellenweise etwas aufgelockert zu sein. Die Äste der *Vena porta* und der *Arteria hepatica* normal. Die Epithelzellen der *Gallengänge* sind hier und da möglicherweise etwas geschrumpft und verschieden gefärbt, sowie auch ihre Kerne. *Staphylokokken* habe ich nicht gefunden.

4 Tage. **Versuch X.**

Kaninchen 203. Gewicht 1,350 gr. Temperatur 39,1° C. Am $^{31}/_{3}$ 98 wurde intravenös 0,5 cm.³ Bouillonkultur injicirt. Nach der Einspritzung nahm das Gewicht kontinuirlich bis 1,150 gr. (am $^{4}/_{4}$) ab. Die Temperatur variirte zwischen 38,7° und 40,0°. Am $^{4}/_{4}$ schien des Tier etwas matt und wurde durch einen Schlag in den Nacken getötet. Unmittelbar darauf Obduktion.

Sektionsergebnis.

Die Injektionsstelle bot nichts Besonderes dar. Peritoneum normal. In der Leber einzelne Coccidienherde. Übrigens nichts Abnormes. Milz etwas vergrössert. An der Oberfläche der Nieren zahlreiche graugelbe Flecken. Beim Einschnitt hier wurde konstatirt, dass sich die pathologisch veränderten Partien bis in die Pyramiden erstreckten. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere +. die Milz +.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli deutlich und die Anordnung der Zellen normal. Die *Blutcapillaren* erweitert. *Venae centrales* und die Äste der *Vena hepatica* normal. Die *Parenchymzellen* zeigen nichts Abnormes. *Das interlobuläre Bindegewebe* etwas kleinzellig infiltrirt und die in demselben verlaufenden Blutgefässe und Gallengänge normal. *Staphylokokken* nicht zu finden.

Versuch XI. 8 Tage.

Kaninchen 210. Gewicht 1,650 gr. Temperatur 39,2° C.. Am $^{1}/_{4}$ 98 wurde 0,2 cm.³ Bouillonkultur intravenös eingespritzt. Nach der Injektion Abnahme des Gewichts bis 1,260 gr. am $^{12}/_{4}$. Die Temperatur war vom $^{5}/_{4}$ bis $^{8}/_{4}$ 40,0°—41,0°. Den $^{9}/_{4}$ Morgens 38,0° Abends 38,3, den $^{10}/_{4}$ Morgens und Abends 36,3°, den $^{11}/_{4}$ Morg. 35,0° und den $^{12}/_{4}$ Morg. 34,0°. Den $^{13}/_{4}$ am Morgen wurde das Kaninchen tot, noch warm gefunden und obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Injektionsstelle zeigt nichts Bemerkenswertes. Das Peritoneum normal. Die Leber dunkel gefärbt, gross und blutreich. An beiden Seiten der Gallenblase sieht man mehrere kleine, gelbe, confluirende Flecken. Beim Einschneiden in dieselben findet man, dass die Veränderungen sich ziemlich weit in das Parenchym erstrecken. An der Oberfläche der einen Niere ein kleiner gelber Flecken. Beim Einschneiden hier sieht man, dass die Veränderungen sich durch die ganze Corticalis erstrecken. Von den übrigen inneren Organen nichts Abnormes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle +, die eine Niere +, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli überall deutlich, die Zellen aber durch einander geworfen. Einzelne geringere Kleinzellenansammlungen und kleine Blutungen. Die *Blutcapillaren* überall erweitert und blutgefüllt, die *Venae centrales* ebenso. Die Äste der *Vena hepatica* normal. Die *Parenchymzellen* hier und da in verschiedenen Teilen der Lobuli teils vielleicht etwas angeschwollen mit vergrösserten Kernen, teils wieder kleiner als normal und mit geschrumpften Kernen. An einigen Stellen ist die Zerstörung weiter vorgeschritten, so dass Kerne vollkommen fehlen, oder findet man von den Zellen nur Reste. Hier liegen die einzelnen Zellen ziemlich weit von einander und zwischen denselben tritt ein feines Bindegewebsstroma hervor. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist stellenweise deutlich kleinzellig infiltrirt und hauptsächlich um die Gallengänge herum vielleicht etwas aufgelockert. Die Äste der *Vena porta* erweitert und blutgefüllt. Die Endothelzellen stellenweise etwas angeschwollen. Gleich ausserhalb dieser Gefässe ist das Bindegewebe gewöhnlich aufgelockert und kleinzellig infiltrirt. Wo das Gefäss in der Nähe des Parenchyms gelegen ist, kann die kleinzellige Infiltration sich zwischen die am nächsten gelegenen Parenchymzellen erstrecken. Die Äste der *Arteria hepatica* normal. In einigen, sowohl den grösseren als den kleineren *Gallengängen* findet man das Epithel mehr oder minder alterirt; die Zellen und ihre Kerne sind etwas geschrumpft und die Epithelzellen stellenweise ganz verschwunden. Hier und da erstreckt sich die kleinzellige Infiltration bis in das Parenchym. *Staphylokokken* nicht zu finden.

Versuch XII. 34 Tage.

Kaninchen 202. Gewicht 1,550 gr. Temperatur 39,2° C. Am $^{31}/_{3}$ 98 wurde 0,5 cm.³ Bouillonkultur injicirt. Nach der Einspritzung Abnahme des Gewichts bis 1,450 gr. am $^{9}/_{4}$; nachher Schwanken zwischen 1,400 gr. und 1,500 gr.; am $^{4}/_{5}$ 1,530

gr. Am Tage nach der Einspritzung war die Temperatur Morgens 40,2° und Abends 40,4°, später Schwanken zwischen 38,0° und 40,0° (nur am $^{28}/_{4}$). Das Tier schien die ganze Zeit gesund zu sein. Es wurde am $^{4}/_{5}$ durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Von der Injektionsstelle nichts Besonderes. Peritoneum normal. Die Leber vielleicht etwas vergrössert und blutreich. Von übrigen inneren Organen nichts Bemerkenswertes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle—, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

In den Präparaten war nichts Besonderes wahrzunehmen.

3. Staphylokokken subkutan eingespritzt.

1 Tag. **Versuch XIII.**

Kaninchen 205. Gewicht 1,450 gr. Temperatur 38,1° C. Am $^{4}/_{4}$ 98 um $^{1}/_{2}$ 9 Uhr Nachm. wurde 2 cm.³ Bouillonkultur subkutan injicirt. Das Gewicht am $^{5}/_{4}$ 1,400 gr. Die Temperatur Morgens 38,1° und Abends 36,1°, das Tier stark erschöpft, wurde um 8 Uhr Nachm. durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

An der Injektionsstelle ein unbedeutender Abscess. Das naheliegende Unterhautzellgewebe grösstenteils oedematös. Peritoneum normal. Die Leber vielleicht etwas blutgefüllt, übrigens aber normal. An der Oberfläche der linken Lunge einige kleine Hämorrhagien. Von inneren Organen übrigens nichts Bemerkenswertes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle +, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz — der subkutane Abscess —, das subkutane Oedem +.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli überall deutlich und die Anordnung der Parenchymzellen normal. Die *Blutcapillaren* erweitert. *Venae centrales* und die Äste der *Vena hepatica* normal. Die *Parenchymzellen* normal, deren einige doch ungewöhnlich viel Fett zu enthalten scheinen. Das *interlobuläre Bindegewebe* normal, oder ein wenig kleinzellig infiltrirt. Die in demselben verlaufenden *Blutgefässe* und *Gallengänge* normal. *Staphylokokken* nicht zu finden.

Versuch XIV. 5 Tage.

Kaninchen 208. Gewicht 1,250 gr. Temperatur 39,2° C. Am $^4/_4$ 98 Nachm. wurde 2 cm.^{3} Bouillonkultur subkutan injicirt. Erst Abnahme des Gewichts, dann wieder Zunahme bis 1240 gr. am $^9/_4$. Die Temperatur am $^5/_4$ Morg. 40,0° sonst Schwanken zwischen 38,2° und 39,6°. Das Tier schien gesund zu sein und wurde am $^9/_4$ Nachm. durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Um die Injektionsstelle herum war das Unterhautgewebe oedematös und braungelb. Peritoneum normal. Die Leber vielleicht etwas blutgefüllt, sonst normal. Von übrigen inneren Organen nichts Bemerkenswertes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Hier und da in dem Parenchym geringere Kleinzellenansammlungen. Die Blutcapillaren erweitert. Staphylokokken nicht zu finden. Übrigens nichts Bemerkenswertes.

Versuch XV. 11 Tage.

Kaninchen 204. Gewicht 1,750 gr. Temperatur 39,5° C. Am $^4/_4$ 98 wurden 2 cm^3 Bouillonkultur subkutan eingespritzt. Nachdem kontinuirliches Abnehmen des Gewichts bis 1,400 gr. am $^{15}/_4$. Variiren der Temperatur zwischen 38,6° und 40,5 (nur ausnahmsweise über 40,0°). Am $^{10}/_4$ konnte man an der Injektionsstelle einen kleinen aber doch deutlichen Abscess konstatiren. Das Tier, am $^{15}/_4$ stark erschöpft, wurde durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Das Tier sehr abgemagert. Über dem ganzen Rücken ein subkutaner Abscess welcher an der Injektionsseite am grössten ist. Peritoneum normal. Die Leber etwas blutgefüllt. Von den übrigen inneren Organen nichts Abnormes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz —, der subkutane Abscess +.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Anordnung der Zellen in den Lobuli normal. Die *Blutcapillaren,* in welchen sich zahlreiche Anhäufungen von Leucocythen finden, erweitert. Die *Venae centrales* normal. Einige Äste der *Vena hepatica* zeigen ihre Wände etwas verdickt, und ausserhalb derselben sieht man an einigen Gefässen ein sehr lockeres, polynucleäre

Leucocythen und Fibroblasten enthaltendes Bindegewebe. An der inneren Seite der Gefässwand an mehreren Stellen beginnende Thrombenbildung. Die am nächsten ausserhalb dieser Blutgefässe sowie diejenigen an der Peripherie des am nächsten liegenden Lobulus befindlichen *Parenchymzellen* enthalten oft reichlich Fett. Die Zellenkerne sind oft geschrumpft und dazu schwach gefärbt. Übrigens zeigen die Parenchymzellen nichts Besonderes. Das *interlobuläre Bindegewebe* normal. Einige von den Ästen der *Vena porta* zeigen gleiche Veränderungen wie die Äste der *Vena hepatica*. Die Äste der *Arteria hepatica* und die *Gallengänge* normal. Staphylokokken nicht zu finden.

16 Tage. **Versuch XVI.**

Kaninchen 209. Gewicht 1,800 gr. Temperatur 39,2° C. Am $^4/_4$ 98 Nachm. 2 cm.^{3} Bouillonkultur subkutan injicirt. Nach der Injektion allmähliches Abnehmen des Gewichts bis 1,450 gr. (am $^{19}/_4$). Am $^{11}/_4$ wurde an der Injektionsstelle ein subkutaner Abscess beobachtet. Variiren der Temperatur im Allgemeinen zwischen 39,0° und 40,0° mit öfterem Ansteigen über 40,0° (am $^{12}/_4$ bis auf 41,0°). Den $^{19}/_4$ Morgen- und Abendtemperatur resp. 37,8° und 37,2°. Stirbt am $^{20}/_4$ vorm. Das Tier unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Am ganzen Rumpf und am rechten Oberschenkel ein grosser, grüngelben, ziemlich dickflüssigen Eiter enthaltender Abscess. Das Peritoneum normal. Die Leber dunkel, blutgefüllt, schlaff. In der Umgebung der Gallenblase findet man mehrere gelbe ins Parenchym sich streckende kleine Herde. Die Gallenblase von dunkelgrüner, nicht trüber Galle ausgespannt. Die Milz vergrössert und dunkel gefärbt. In der linken Lunge eine kleine, dunkel gefärbte Partie mit vermindertem Luftgehalt. Von übrigen inneren Organen nichts Anmerkungswertes. Kulturen: Blut +, Bauchhöhle +, Leber +, Galle +, die eine Niere +, die Milz +, der subkutane Abscess +.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Lobuli überall deutlich, die Anordnung der Zellen aber stellenweise gestört, so dass die Zellenbalken nicht mehr zu unterscheiden sind. Keine Ansammlung von Kleinzellen. In verschiedenen Teilen der Lobuli sieht man ein sehr lockeres Bindegewebsstroma, welches nekrotisirende Parenchymzellen oder Reste davon enthält. Die *Blutcapillaren* erweitert. Die *Venae centrales* normal. Die *Parenchymzellen* übrigens von normaler Grösse. An der Peripherie der Lobuli sowie um die Venae centrales und die Äste der Vena hepatica herum, obwohl hier bedeutend weniger, enthalten die Parenchymzellen sehr reichlich Fett in grösseren und kleineren Tropfen. Die überhaupt nicht pathologisch veränderten Kerne sind doch stellenweise schwach gefärbt und ligen an der Peripherie der Zellen. In den oben genannten Partien trifft man auch Parenchymzellen, die reichlich Pigment und mehrere schwach gefärbte Kerne enthalten. Das *interlobuläre Bindegewebe* normal. Von demselben, sowie von der Wand der Äste der Vena hepatica sieht man stellenweise, teils um das ganze Gefäss, teils nur auf einigen Stellen gleich ausserhalb der Wand, ziemlich spärlich ein lockeres, Kleinzellen und Fibroblasten enthaltendes Bindegewebe.

Auch kommen alterirte Parenchymzellen (siehe oben) vor. Die *Blutgefässe* in dem Bindegewebe sind dem Anschein nach normal. Die Endothelzellen in den Ästen der *Vena porta* scheinen etwas angeschwollen. In den sowohl grösseren als kleineren *Gallengängen* ist das Epithel oft grösstenteils stark alterirt; die Zellen und Kerne geschrumpft und schwach gefärbt, ja die Kerne mangeln sogar oft. An mehreren Stellen haben sich die Zellen von der Wand abgelöst und liegen in den Lumina der Gallengänge. *Staphylokokken* nicht zu finden.

Versuch XVII. 30 Tage.

Kaninchen 207. Gewicht 1,750 gr. Temperatur 39,2° C. Am $^4/_4$ 98 wurden 2 cm.³ Bouillonkultur subkutan injicirt. Nur geringe Abnahme des Gewichts, das zwischen 1,600 und 1,700 gr. variirte. Am $^4/_5$ 1,700 gr. Variiren der Temperatur zwischen 38,4° und 39,7° (nur am $^5/_4$ 40,0°). Am $^{12}/_5$ wurde an der Injektionsstelle ein Abscess beobachtet. Das Kaninchen schien die ganze Zeit gesund zu sein, wurde am $^4/_5$ durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Gerade an der Injektionsstelle ein walnussgrosser, wohl abgekapselter Raum, mit heller, seröser, grünlicher Flüssigkeit. Von den inneren Organen nichts Bemerkenswertes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz —, die seröse Flüssigkeit —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Blutcapillaren unbedeutend erweitert, übrigens nichts Anmerkenswürdiges.

Versuch XVIII. 63 Tage.

Kaninchen 206. Gewicht 1,850 gr. Temperatur 39,5° C. Am $^4/_4$ 98 wurde 2 cm.³ Bouillonkultur subkutan injicirt. Nach der Injektion geringes Abnehmen des Gewichts bis 1,710 gr. (am $^{12}/_4$), später etwas Zunahme. Variiren der Temperatur zwischen 38,0° und 39,7° (am $^5/_4$ 40,0°). Am $^{33}/_4$ war an der Injektionswunde eine unbedeutende Infiltration zu finden, die am $^{15}/_5$ wieder verschwand. Das Kaninchen schien die ganze Zeit vollkommen gesund zu sein; wurde am $^7/_6$ durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Injektionsstelle konnte nicht wiedergefunden werden. An den inneren Organen nichts Besonderes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Anordnung der Parenchymzellen normal. Hier und da findet man einzelne unbedeutende Ansammlungen von Kleinzellen. Die *Venae centrales* und die Äste der *Vena hepatica* normal. Die *Blutcapillaren* erweitert. Die *Parenchymzellen* sind in Bezug auf ihre Grösse kaum verändert. Unter ihnen findet man hier und da Zellen die Vacuolen enthalten. In einigen sind die Kerne vielleicht etwas schwach gefärbt. Solche veränderte Parenchymzellen sind in der ganzen Leber und in allen Teilen der Lobuli nachzuweisen. Das *interlobuläre Bindegewebe* normal. Die in demselben verlaufenden *Blutgefässe* und *Gallengänge* normal. *Staphylokokken* nicht zu finden.

4. Staphylokokken in das Leberparenchym eingespritzt.

Der Kontrolle und des Vergleichs wegen habe ich auch Staphylokokken direkt in das Leberparenchym injicirt, um ihre unmittelbare Wirkung in loco klar beobachten zu können. Da hier aber eine vollständige Beschreibung der Entwickelung des Processes zu weit führte, will ich nur einen charakteristischen Fall erwähnen.

7 Tage. **Versuch XIX.**

Kaninchen 192. Gewicht 1,600 gr. Temperatur 39,5° C. Am $^{31}/_{3}$ 98 wurde in das Leberparenchym 0,15 cm.³ Bouillonkultur injicirt. Nach der Operation kontinuirliches Abnehmen des Gewichts bis 1,300 gr. am $^{7}/_{4}$ Variiren der Temperatur zwischen 38,6° und 40,0°. Die Abendtemperatur am $^{6}/_{4}$ 38,2°, am $^{7}/_{4}$ Morgens 37,3, Abends 37,4. Verenden an demselben Abend. Unmittelbar darauf Obduktion.

Sektionsergebnis.

Der Leberlobus, wo die Injektion gemacht wurde, und einige nahe gelegene Darmschlingen an der Bauchwand haftend. Die Leber gross und blutreich. An der Injektionsstelle findet man eine erbsengrosse und einige kleinere gelbliche, harte Partien. Auch an der Oberfläche der übrigen Leber kommen zahlreiche, ungefähr 1 mm. in Diameter messende gelbe Flecken vor. Die Milz von gewöhnlicher Grösse, dunkel gefärbt. In den Nieren reichlich ungefähr hanfsamengrosse Abscesse. An der Oberfläche des Herzens zahlreiche kleine, graugelbe Herde. Die Lungen normal. Kulturen: Blut −, Bauchhöhle +, Leber (an der Injektionsstelle) +, Leber (weiter von der Injektionsstelle) +, Galle −, die eine Niere +, Milz −.

Mikroskopische Untersuchung.

Schnitt von der Injektionsstelle. Die Lobuli überall deutlich, die Anordnung der Parenchymzellen aber stellenweise vollkommen unerkennbar. Im Parenchym einige unbedeutendere Kleinzellenansammlungen bisweilen mit geringeren Blutungen

verbunden. Kleinere von Parenchym oft scharf begrenzte Flecke finden sich auf verschiedenen Stellen, gewöhnlich aber nicht zu den Centralvenen ausgebreitet vor. Weil von den Parenchymzellen nur grössere oder kleinere Reste übrig geblieben, bildet ein lockeres Bindegewebe den Hauptbestandteil in diesen Flecken. Die *Capillaren* überall, oft sogar sehr bedeutend, erweitert. In denselben sieht man oft eine mehr oder weniger reichliche Anhäufung von Kleinzellen (sowohl Lympho- als auch Leucocythen). Sehr häufig sind die naheliegenden Parenchymzellen zum grössten Teil verschwunden, so dass die Kleinzellen in einem lockeren Bindegewebe eingeschlossen sind, in dem auch Fibroblasten wahrzunehmen sind. Von diesem Bindegewebe erstrecken sich nach innen auf die Capillaren zu feine Bindegewebsfibrillen, welche schliesslich (wie es scheint) in die Wände der Capillaren übergehen, oder sich diesen anlegen. In diesem Bindegewebe trifft man auch einige Mitosen. Es sind in den *Venae centrales* die Endothelzellen angeschwollen und einige der Venen blutgefüllt. Im Zusammenhange mit und von einigen dieser Venen ausgehend sieht man stellenweise ein sehr lockeres degerirende Parenchymzellen enthaltendes Bindegewebe. In einigen Verzweigungen der *Vena hepatica* sind die Endothelzellen angeschwollen, man sieht sogar hier und da (Taf. VII Fig. 6) ein von der Wand des Gefässes ausgehendes, lockeres Bindegewebe, welches sich nach dem Inneren des Gefässlumens erstreckt, und nebst Kleinzellen auch Fibroblasten enthält. Auf vielen Stellen findet man ein solches lockeres Granulationsgewebe, welches sich auch von der Gefässwand nach aussen erstreckt (Taf. VIII Fig. 11, 11 A und 11 B) und die Parenchymzellen zusammendrückt. Schliesslich werden die Parenchymzellen vollkommen atrophisch. Auch kommen in diesem Granulationsgewebe Mitosen vor. Die *Parenchymzellen* teils normal, teils nur wenig, teils wieder sehr alterirt. Oft sind sie vermindert oder zusammengepresst und unregelmässig geformt, ihr Protaplasma ist dunkel, und in einigen Zellen hat es sich retrahirt, so dass zwischen dem Protoplasma und der Zellenperipherie eine helle Zone zum Vorschein kommt (Taf. VIII Fig. 8 A.). Die Kerne sind oft unregelmässig geformt und dunkel gefärbt. An anderen Stellen wieder sieht man Parenchymzellen mit schwach gefärbten Kernen, oder ohne solche. Stellenweise ist die Degeneration so weit fortgeschritten, dass von den Zellen nur Reste nachgeblieben. Auch finden wir in einigen Zellen viele Kerne. Hier und da sieht man Zellen die reichlich Pigment, oder Fett enthalten. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist stellenweise etwas aufgelockert nicht aber kleinzellig infiltrirt. In den Verzweigungen der *Vena porta* und *Vena hepatica* sind die Wände etwas verdickt. Die *Gallengänge* zeigen hier und da degenerirte Epithelzellen.

Diese pathologischen Veränderungen sind auf verschiedene Weise mit einander verbunden. So sieht man an einigen Stellen unbedeutende Ansammlungen von Kleinzellen oder geringere Blutungen im Parenchym, während die Parenchymzellen selbst nur wenig alterirt sind. An anderen Stellen wieder in verschiedenen Teilen des Lobulus, oft aber im Zusammenhange mit einem mehr oder weniger alterirten Blutgefässe, ein sehr lockeres kleinzellig infiltrirtes Bindegewebe, welches Reste von und im Untergange sich befindende Parenchymzellen enthält. Auch kommen hier Fibroblasten mehr oder weniger reichlich vor. Wo die Degeneration am meisten ausgeprägt ist sieht man mehrere einander concentrisch umgebende Schichten (Taf. VIII Fig. 8). Im Innersten findet man eine Masse, die teils aus feinkörnigem Detritus und Kleinzellen teils aus mehr oder weniger deutlichen Resten der Leberparenchymzellen mit deutlichen Kernen besteht. Es findet sich sowohl in dieser Masse als dieselbe umschliessend wie eine Schicht von grösseren und kleineren Staphylokokkenansammlungen zwischen den Zellen, die mehr oder weniger degenerirt, verschiedener Grösse und nicht gleich kräftig gefärbt sind. Ausserhalb findet man das Lebergewebe mehr oder weniger degenerirt oder sogar ganz nekrotisch. Die Nekrose ist stellenweise so vollständig, dass die einzelnen Parenchymzellen nicht mehr von einander zu unterscheiden sind. Hier wird besonders stellenweise eine ziemlich be-

deutende kleinzellige Infiltration beobachtet. Noch in den innersten Teilen dieser Schicht sind einzelne Kokken nachzuweisen. Ausserhalb dieses Gewebes wieder eine breite Schicht von sehr lockerem etwas kleinzellig infiltrirten Bindegewebe, in welchem Reste von degenerirenden Parenchymzellen vorkommen, deren einige viele Kerne und reichlich Pigment enthalten (Taf. VIII Fig. 8 B). In anderen Zellen wieder reichlich Fett; auch Fibroblasten reichlich vorhanden. „Neugebildete Gallengänge" habe ich nicht gefunden. Ausserhalb dieses Bindegewebe schliesslich befindet sich das normale Leberparenchym. In dem diesem Bindegewebe zunächst gelegenen Teil desselben sieht man an mehreren Stellen ein zwischen den Parenchymzellen hervorragendes, lockeres Granulationsgewebe, das aus angeschwollenen Zellen in den Wänden der Capillaren, Leucocythen und zwischen ihnen hier und da feine Bindegewebsfibrillen zu bestehen scheint. (Taf. VIII Fig. 8 C.). Dieses Gewebe dringt an mehreren Stellen in die erweiterten Capillaren hinein, so dass die denselben am nächsten liegenden Parenchymzellen oft mehr oder minder zusammengedrückt sind.

In Schnitten, welche in den *von der Injektionsstelle entfernteren Teilen* gemacht sind, kommen nur einzelne kleinere Blutungen und geringere Kleinzellenanhäufungen vor. Auch findet man Partien, wo in einem lockeren Bindegewebe Kleinzellen, Fibroblasten und Reste von Parenchymzellen vorkommen, also vollkommen ähnliche Veränderungen wie die in den oben beschriebenen Schnitten.

Von dem oben geschilderten Versuche ergiebt sich, dass das Resultat der Infektion in bedeutendem Grade davon abhängt, auf welchem Wege die Staphylokokken zu der Leber gekommen sind. Mit Hinsicht hierauf werde ich auch diese wie die früheren Resultate der Experimente in zwei verschiedenen Gruppen zusammenfassen (die Infektion der Gallengänge im Gegensatz zu der allgemeinen Infektion).

1. Infektion der Gallengänge mit Staphylokokken.

Makroskopisch

finden wir die Leber, besonders in früheren Stadien, vielleicht etwas gross und blutreich, an der Oberfläche kleinere und grössere gelbe Flecken, welche wenigstens einige Zeit nach der Infektion an Zahl und Grösse zunehmen. In früheren Stadien zeigen die ausserhalb der Leber befindlichen Gallengänge nichts Anmerkungswertes, später aber sind ihre Wände bedeutend verdickt, was auch den im Inneren der Leber verlaufenden Gallengängen gilt. Einige Zeit nach der Infektion wird der Inhalt der Gallengänge etwas trübe, wobei in denselben kleinere Konkremente anzutreffen sind. In den ältesten Fällen findet man in der Leber eine deutliche Bindegewebswandlung, sowie kleinere und grössere Abscesse.

Mikroskopisch

finden wir in früheren Stadien die Lobuli deutlich und die Anordnung der Zellen meistens normal, gewöhnlich doch mit Ausnahme derer, die dem inter-

lobulären Bindegewebe am nächsten gelegen sind. In späteren Stadien ist die Anordnung der Zellen in Balken oft nicht mehr nachweisbar. Die Veränderungen können sogar so bedeutend sein, dass es nicht möglich ist, die verschiedenen Lobuli von einander zu unterscheiden. Die *Blutcapillaren* sind überhaupt erweitert, nur in einigen, 1 Tag alten Fällen, wo die Tiere dem Anschein nach ganz gesund waren, waren auch die Capillaren nicht erweitert. *Venae centrales* und die Äste der *Vena hepatica* in allen jüngeren Fällen normal, wenn aber die Tiere nur etwa acht Tage nach der Operation gelebt, finden wir um einige Centralvenen eine unbedeutende Ansammlung von Kleinzellen, und in einigen von den Ästen der Vena hepatica sind die Endothelzellen angeschwollen; in späteren Stadien scheinen auch ihre Wände etwas angeschwollen oder verdickt zu sein. Die Anordnung der *Parenchymzellen* in Balken ist schon zwei Tage nach der Infektion, besonders an der Peripherie der Lobuli, nicht deutlich. Oft sind sie, schon zu dieser Zeit mehr oder weniger degenerirt, stellenweise so hochgradig, dass von denselben nur unbedeutende Reste übrig sind. Was ihr Volumen betrifft kann dasselbe, bald vergrössert, bald verkleinert sein. Die Zellengrenzen sind oft diffus, oder sogar ganz verwischt. Das Protoplasma färbt sich teils ziemlich stark, teils wieder nur schwach. Einige Zellen enthalten reichlich Pigment andere wieder Fett. Hier und da findet man in dem Protoplasma Vacuolen. In den alterirten Zellen sind die Kerne teils angeschwollen, teils geschrumpft, stark oder schwach gefärbt, oft fehlen sie vollständig; andere Zellen wieder enthalten viele Kerne. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist in den aller jüngsten Stadien, wo man keine parenchymatöse Veränderungen findet, normal, schon zwei Tage aber nach der Infektion scheint es stellenweise etwas aufgelockert und kleinzellig infiltrirt zu sein. Später findet man ein von diesem Bindegewebe ausgehendes, auch aber im Parenchym ohne jeden deutlichen Zusammenhang mit demselben vorkommendes, sehr lockeres Bindegewebe, welches kleinzellig infiltrirt ist und auch Fibroblasten enthält. Dazu findet man hier immer auch nekrotisirende Parenchymzellen oder Reste davon. Von diesem Bindegewebe erstrecken sich feine, den Blutkapillaren folgende Fibrillen, welche schliesslich, wie es scheint, ihren Wänden sich anlegen und in dieselben übergehen. In diesem Bindegewebe kommen oft „neugebildete Gallengänge“ vor. Stellenweise ist dieses Bindegewebe kleinzellig infiltrirt. Unter diesen Kleinzellen kommen sowohl Lympho- als Leucocythen und oft dergleiche mit amphophilen Granula vor. In den älteren Fällen ist das interlobuläre Bindegewebe sehr stark vermehrt, dem Anschein nach ziemlich fest, und enthält reichlich Fibroblasten.

Oft findet man das Bindegewebe sehr reichlich vorhanden und die von demselben ausgehenden Bindegewebsfibrillen dringen durch den ganzen Lobulus bis an die Vena centralis, wo sie um dieselbe herum und wie es scheint zum Teil in deren Wand übergehen oder sich an dieselbe anlegen und dadurch eine Verdickung derselben bilden. An anderen Stellen wieder findet man von den Parenchymzellen kaum Reste, sondern es ist alles durch ein mehr oder weniger festes Bindegewebe ersetzt. Dieses Hervortreten des Bindegewebes kommt, wie wir sehen, erst an der Grenze zwischen dem Parenchym und dem interlobulären Bindegewebe zum Vorschein und breitet sich davon, ungefähr in dem Masse wie die Zellen zerfallen, immer weiter in dem Inneren der Lobuli aus. In einigen Ästen der *Arteria hepatica* ist die Wand leicht angeschwollen und kleinzellig infiltrirt, in einigen Ästen der *Vena porta* wieder die Endothelzellen etwas angeschwollen. Die *Gallengänge* weisen schon 1 Tag nach der Infektion bestimmte pathologische Veränderungen auf, indem die Epithelzellen mehr oder weniger degenerirt sind. Überhaupt sind sie geschrumpft und stark gefärbt, es kommen aber auch schwach gefärbte Kerne vor, ja sie können sogar ganz fehlen. Oft sind die Epithelzellen von der Wand des Gallenganges abgelöst und liegen frei im Lumen des Gallenganges. Die Veränderungen werden allmählich intensiver. Sowohl im Inneren als auch in der Wand der Gallengänge und in dem nahe liegenden Bindegewebe findet man Ansammlungen von Kleinzellen, unter denen sich oft mono- oder polynukleäre Lencocythen mit amphophilen Granula finden. Oft zerfallen die im Lumen gelegenen Kleinzellen und es bilden sich in den Gallengängen Detritusmassen. In Fällen, wo der Prozess am weitesten fortgeschritten ist, findet man die Gallengänge, denen mehr oder weniger ein vollständiges Epithel fehlt, oft sehr stark erweitert, und von einem kleinzellig infiltrirten Bindegewebe umgeben. Nekrose ist oft vorhanden und zwar so stark, dass auch das umgebende Bindegewebe so wie das angrenzende Parenchym zerstört sind. Diese nekrotische Partie von Leberzellen ist gegen das intakte Parenchym durch ein von dem interlobulären Bindegewebe ausgehendes Bindegewebe abgegrenzt. Es finden sich in den so abgegrenzten Partien bisweilen noch Reste von Leberparenchymzellen, die den im Versuch IV im Zusammenhange mit der Gallenblase beschriebenen Veränderungen vollkommen analog sind. An anderen Stellen, und zwar kurz nach der Infektion des Ductus choledochus communis sind Gallengänge, deren Epithel eine ziemlich homogene Masse bildet, nachzuweisen (Versuch III, Taf. VII Fig. 4). Bisweilen dringt durch diese Masse ein von dem den Gallengang umgebenden Bindegeweben ausgehendes, Kleinzellen und Fibroblasten enthaltendes Bindegewebe, welches das Lumen des Ganges mehr oder weniger,

bisweilen sogar vollständig, ausfüllt. An anderen Stellen wieder (Versuch VI, Taf. VII, Fig. 5) ist das Epithel vollkommen verschwunden, und der Gallengang von einem Bindegewebe gefüllt, dessen Fibrillen concentrisch um die Gallengänge geordnet sind. Es ist noch eine deutliche Grenze zwischen diesem lockeren und kleinzellig infiltrirten Bindegewebe, welches das Lumen des Gallenganges ausfüllt und demjenigen, welches das Gefäss umgiebt, und wie ein altes, festes Bindegewebe aussieht. *Staphylokokken* findet man in der in den Gallengänge vorkommenden Detritusmasse, teils frei, teils in den weissen Blutkörperchen eingeschlossen, oft mehr oder weniger degenerirt. Bisweilen trifft man sie auch zwischen den Epithelzellen und schliesslich, obwohl spärlich, in dem angrenzenden Bindegewebe.

2. Allgemeine Infektion.

Wenn aber die Staphylokokken intravenös oder subkutan eingespritzt werden, ist ihre Wirkung auf die Leber, wie wir von den oben angeführten Experimenten gesehen haben, viel geringer als bei der direkten Wirkung (direkte Injektion in das Parenchym [1]) oder Einführung in den Ductus choledochus communis). Vielleicht hängt dies im ersteren Falle davon ab, dass obwohl die Staphylokokken sehr virulent sind und ihre Wirkungen auf die Leber von Bedeutung sein könnte, die Tiere früher sterben als die pathologischen Veränderungen zur Entwickelung gelingen, oder auch überwinden die Tiere die Infektion und die Veränderungen, welche vielleicht zu Stande gekommen waren, verschwinden wieder; die Leber wird ad integrum restituirt. Auch der grosse Unterschied, was die Menge der zur Leber kommenden Bakterien betrifft, ist natürlich hier von grösster Bedeutung.

Auch wenn nach einer subkutanen Injektion eine allgemeine Infektion entsteht, finden wir die Veränderungen verhältnissmässig wenig entwickelt, was natürlich davon abhängt, dass die allgemeine Infektion noch unbedeutender ist als bei direkter Einführung der Mikroorganismen in den Kreislauf. Ist eine allgemeine Infektion nicht eingetreten oder das Tier wieder gesund geworden, so sind die pathologischen Veränderungen auch verhältnissmässig wenig entwickelt, obwohl man wie z. B. in Versuch XV erwarten konnte, dass von dem subkutenen, lebende Staphylokokken enthaltenden, grossen Abscess, toxische Produkte resorbirt worden seien, welche die Leber sehr schädigen könnten.

[1]) In diesen Versuchen tritt oft eine (auch mittels Kulturen) aufweisbare allgemeine Infektion ein. Im Gegensetz aber zu den Versuchen mit Streptokokken dominiren hier die lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle in der Leber.

Makroskopisch [1])

finden wir die Leber meistens etwas gross und blutreich. An der Oberfläche derselben treten oft kleine, punktförmige, gelbe Flecken auf.

Mikroskopische Untersuchung. [1])

Die *Capillaren* meistens erweitert, hier und da sogar eine kleine Blutung. Die *Venae centrales* wie auch die Äste der *Vena hepatica* überhaupt normal, in einzelnen Fällen aber etwas erweitert und blutgefüllt, oder auch findet man in einzelnen Fällen die Wand der Vena hepatica verdickt, und ausserhalb derselben ein sehr lockeres, Kleinzellen und Fibroblasten enthaltendes Bindegewebe; an der inneren Seite wieder hier und da eine beginnende Thrombusbildung. Einige *Parenchymzellen* in verschiedenen Teilen der Lobuli teils etwas vermindert, teils wieder grösser als normal. Die Kerne sind im früheren Falle oft stärker, im späteren wieder schwächer als normal gefärbt; oder fehlen sie ganz. Auch findet man stellenweise von den Parenchymzellen nur Reste, welche in den Maschen eines Bindegewebnetzes liegen. Oft sind diese Veränderungen von einer kleinzelligen Infiltration begleitet. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist hier und da etwas aufgelockert und ein wenig kleinzellig infiltrirt. Stellenweise findet man um die Äste der *Vena porta* ebensolche Veränderungen wie um die Äste der Vena hepatica, im Allgemeinen aber sind sie normal. Die Äste der *Arteria hepatica* normal. In den *Gallengängen* sind die Epithelzellen in einigen Fällen hier und da etwas geschrumpft, und ebenso wie ihre Kerne etwas verschieden stark gefärbt, oder sie fehlen gänzlich. Hier und da sträckt sich die in dem Bindegewebe ausserhalb der Gallengänge vorkommende kleinzellige Infiltration sogar in das Epithellager hinein. *Staphylokokken* in den Schnitten nicht gefunden.

IV. Versuche mit Staphylokokkentoxin.

Das Staphylokokkentoxin habe ich nach den beiden (oben angeführten) Methoden von Staphylococcuskulturen verschiedenen Alters (22 Tage bis 2 $^1/_2$ Jahr) herzustellen versucht (Näheres siehe s. 211).

---

[1]) Hier sind nur die Versuche, in welchen Staphylokokken intravenös oder subkutan eingespritzt wurden, gemeint.

1. Staphylokokkentoxin dem Ductus choledochus communis injicirt.

Diese Injektionen haben die Tiere überhaupt gut vertragen, und gegen dieselbe weder durch Temperatursteigerungen noch Abmagerung reagirt.

Sektionsergebnis.

Die Leber der sowohl früher als auch später nach der Operation getöteten Tiere war dem Aussehen nach überhaupt normal, nur bei einigen Tieren, die etwa 30 bis 60 Tage nach der Operation getötet wurden, war die Leber ein wenig schlaff, bisweilen schien sie atrophisch. Von den übrigen inneren Organen nichts Bemerkenswertes.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Blutcapillaren in den 1 bis 10 Tage alten Fällen erweitert, in den 30 Tage oder älteren Fällen aber nicht. Die *Venae centrales* und die Äste den *Vena hepatica* normal. Die *Parenchymzellen* überhaupt normal nur an der Grenze gegen das interlobuläre Bindegewebe findet man in 1 Tag alten Fällen, stellenweise in verschiedenen Teilen der Leber einige etwas alterirten Parenchymzellen, deren Kerne etwas schwach gefärbt sind. In älteren (über 10 Tage alten) Fällen sind die Parenchymzellen vollkommen normal. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist in den jüngeren (1—10 alten) Fällen aufgelockert und mehr oder weniger kleinzellig infiltrirt. Später scheint es in einigen Fällen vermehrt zu sein, in anderen dagegen vollkommen normal; in einigen Fällen kleinzellig infiltrirt (85 Tage nach der Operation) in anderen (nach 30 Tagen) dagegen nicht. Die Äste der *Vena porta* und *Arteria hepatica* sind normal. Die *Gallengänge* zeigen interessante Veränderungen. In einigen jüngeren Fällen sind die Epithelzellen stellenweise alterirt, wie auch ihre Kerne geschrumpft, und oft stark gefärbt. Einige Zellen sind ganz ohne Kerne. An einzelnen Stellen sind die Epithelzellen sogar von der Wand abgelöst. In den älteren Fällen zeigen die Gallengänge nur normale Epithelzellen. Das am nächsten zu den Gallengängen gelegene Bindegewebe ist in den früheren Fällen etwas aufgelockert und kleinzellig infiltrirt, in den späteren nicht. In einigen Gallengängen kommt ein Prozess vor, welcher zur Entstehung „neugebildeter Gallengänge“ führt. [1]) Ich werde denselben hier durch die Anführung der Resultate einiger Experimente klarstellen.

[1]) Björkstén: Zur Kenntniss der so genannten neugebildeten Gallengänge. Nordiskt medicinskt Arkiv. 1901 Abt II. H. 2. N:o 9.

4 Tage. **Versuch XX.**

Kaninchen 248. Gewicht 1,550 gr., Temperatur 39,2°. Am $^{8}/_{8}$ 98 um $3\,^{1}/_{4}$ Uhr Nachmittags wurde in den Ductus choledochus communis 0,3 cm³ Toxinlösung[1]) eingespritzt. Das Tier wurde am $^{12}/_{8}$ durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar hierauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Bei der Obduktion wurde unter anderem bemerkt, dass der Ductus choledochus communis etwas erweitert und seine Wand unbedeutend verdickt war. Die Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In beinahe allen Querschnitten der grösseren Gallengänge sieht man die Epithelschicht stark wellenförmig gekrümmt und die Epithelzellen scheinen etwas angeschwollen zu sein. Die Kerne dieser Zellen sind in zum Beispiel mit Saffranin behandelten Präparaten meistens nicht gefärbt; höchstens sieht man in denselben einige stärker gefärbte Körner; in einzelnen aber befindet sich der Kern in mitotischer Teilung (Taf. IX Fig. 15 und Fig. 15 *A*). Das Protoplasma hat ein homogenes Aussehen. Hie und da sieht man zwischen den Epithelzellen einzelne, intensiv gefärbte Rundzellen, die meistens Lymphocythen zu sein scheinen. Im Innern der wellenförmigen Erhöhungen (quergeschnittenen Falten), die in das Lumen hereinragen, findet man Bindegewebsfibrillen, die im Zusammenhange mit dem die Gallengänge umgebenden Bindegewebe stehen, und hier sieht man oft auch eine mässige kleinzellige Infiltration. Das Bindewebe in den genannten Falten und in ihrer nächsten Umgebung um den Gallengang herum hat ein auffallend lockeres Aussehen und ist überhaupt ziemlich kleinzellig infiltrirt. Stellenweise sieht man wie benachbarte, neben oder einander gegenüber liegende Falten sich mit einander vereinigen und verwachsen (Taf. IX Fig. 15), so dass ein von dem Lumen des Gallenganges getrennter Raum entsteht. In Fig. 15 *(c)* finden wir die Kerne der Epithelzellen, sowohl jene, welche den neugebildeten Gallengang, als auch diejenigen, die den Muttergang an der Stelle der schon vollzogenen Trennung bekleiden, schwach gefärbt, und in einigen Zellen fehlen sie gänzlich. Auch die Zellengrenzen sind verwischt. Zwischen den beiden Epithelschichten schiebt sich ein kleinzellig infiltrirtes Bindegewebe durch.

53 Tage. **Versuch XXI.**

Kaninchen 250. Gewicht 1,720 gr. Temperatur 38,8°. Am $^{8}/_{8}$ 98 wurde in den Ductus choledochus communis 0,3 cm³ Toxinlösung injicirt. Das Tier wurde am $^{30}/_{9}$ 98 um $^{1}/_{2}$ 10 Uhr Vormittags tot gefunden und um 11 Uhr obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Leber etwas vergrössert, ihre Konsistenz etwas fest. Ductus choledochus communis wenig erweitert, seine Wand vielleicht ein wenig verdickt. Übrigens nichts Besonderes. Die Kulturen verblieben steril.

[1]) Das zu diesen Versuchen gebrauchte Toxin wurde nach dem Laitinenschen Verfahren hergestellt.

Mikroskopische Untersuchung.

Derselbe Befund was die Gallengänge betrifft, wie im früheren Falle. Ausserdem sieht man aber noch in dieser Leber Gallengänge, welche durch die erwähnte Verwachsung der einander gegenüber stehenden Wandfalten in mehrere, mit einander parallel und in der Richtung des Gallenganges verlaufende, ringsum von Bindegewebszügen umgebene, und mit Epithel bekleidete Schwestergänge geteilt sind — In der Leber wurden einzelne Coccidien gefunden.

Versuch XXII. Tage 60.

Kaninchen 253. Gewicht 2,080 gr., Temperatur 58,7°. Am $^{8}/_{8}$ 98 wurde in den Ductus choledochus communis 0,3 cm³ Toxinlösung injicirt. Das Tier wurde am $^{7}/_{10}$ 98 durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Wand des Ductus choledochus communis und die Wände der grösseren Gallengänge in der Leber möglicherweise etwas verdickt. Die Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In den meisten grösseren Gallengängen ist die Epithelschicht wie in den früheren Fällen, und zwar höchst unregelmässig, gefaltet. In einem Gallengange findet man in einer, offenbar vom Zusammenwachsen zweier benachbarter Falten, gebildeten Rinne einen kleinen Gallengang, ringsum von Epithel und Bindegewebe bekleidet. Stellenweise sieht man mehrere grössere und kleinere, ein Gewirre bildende, unregelmässig geformte, mit Epithel bekleidete und von einander ganz oder teilweise durch Bindegewebe getrennte Gallengänge (Taf. IX Fig. 17). Dieser Gallengangkomplex ist von lockerem ziemlich reichlich mit Kleinzellen infiltrirtem Bindegewebe umschlossen, das seinerseits von einem deutlich abgegrenzten Lager festen, nicht kleinzellig infiltrierten Bindegewebes umgeben ist. Die genannten Kleinzellen sind meistens (so viel man in dem Präparate beurteilen kann) Lymphocyten, doch kommen auch einzelne grössere Zellen mit amphophilen Granula vor. Die diesen Bindegewebe am nächsten liegenden Parenchymzellen sind allem Anscheine nach normal.

2. Staphylokokkentoxin in das Leberparenchym eingespritzt.

Der Kontrolle wegen habe ich auch Staphylokokkentoxin in das Leberparenchym eingespritzt. Nach diesen Injektionen befanden sich die Tiere überhaupt wohl. Bei einigen konnte man die ersten Tage nach der Operation eine geringe Abnahme des Gewichts konstatiren. Ihre Temperatur stieg niemals über 40,0° C.

Sektionsergebnis.

Bei einigen Tieren konnte die Injektionsstelle (nicht einmal 1 Tag nach der Operation) wieder gefunden werden, bei anderen fand sich an dieser Stelle eine Blutung. Die Leber war übrigens ganz normal und die anderen inneren Organe zeigten nichts Bemerkenswertes. — Alle Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In einigen der Präparate findet man nichts Abnormes, in anderen, die schon makroskopisch wahrnehmbaren Blutungen. Nur in einem 10 Tage alten Falle sieht man zwischen dem subkapsulären Blutextravasat und dem Leberparenchym ein sehr lockeres und kleinzellig infiltrirtes Bindegewebe, welches in dem gegen das intakte Parenchym gewandten Teil degenerirte Leberzellen oder Reste davon enthält. Diese alterirten Parenchymzellen zeigen teils etwas schwach gefärbte Kerne, teils sind die Kerne wieder dem Aussehen nach normal. Das Protoplasma aber kann, in den zerfallenden Zellen, zum grösseren oder kleineren Teil verschwunden sein. Übrigens findet man in den Präparaten nichts Besonderes.

V. Versuche mit Pneumokokken.

Die Pneumokokken habe ich nur (in Glasröhrchen eingeschlossen) in den Ductus choledochus communis eingeführt, oder der Kontrolle wegen ein paar Mal direkt dem Leberparenchym injicirt.

1. Pneumokokken in den Ductus choledochus communis eingeführt.

1 Tag. **Versuch XXIII.**

Kaninchen 315. Gewicht 1,650 gr. Temperatur 39,0° C. Am $^{24}/_{10}$ 1900 um $^{1}/_{2}$ 2 Uhr Nachm. wurde Ductus choledochus comm. inficirt. Abends war seine Temperatur 35,0°. Am folgenden Morgen wog das Tier 1,475 gr. und seine Temperatur war 35,1°. Das Tier wurde um 4 Uhr Nachm. (in Agone) mit einem Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde in guter Heilung. Peritoneum normal. Die Wand des Ductus choledochus communis geschwollen. Übrigens an inneren Organen nichts Abnormes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber +, Galle +, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die *Capillaren* sind beinahe überall erweitert, stellenweise findet man auch eine kleine Blutung. Die Äste der *Vena hepatica* und die Venae centrales sind normal. Die *Parenchymzellen* sind überhaupt normal und ihre Anordnung in Balken deutlich. Stellenweise findet man aber kleinere (nur eine geringe Anzahl Zellen umfassende) oder grössere (etwa $^1/_{10}$ eines Lobulus umfassende) Flecken, welche vorzugsweise in den peripheren Teilen der Lobuli liegen, und in welchen man von den Zellen nur mehr oder weniger undeutliche Reste findet, zwischen welchen ein feinfädiges Bindegewebsstroma hervortritt. An einigen Stellen scheinen diese Veränderungen im Zusammenhang mit veränderten Gallengängen zu stehen. An den Rändern dieser Flecken kommt auch stellenweise etwas kleinzellige Infiltration vor. Die Parenchymzellen hier sind schwach gefärbt, oft mit diffusen Grenzen und undeutlich hervortretenden Kernen. Das *interlobuläre Bindegewebe* scheint besonders stellenweise angeschwollen zu sein. Es ist sehr locker und oft kleinzellig infiltrirt. Die Äste der *Vena porta* und *Arteria hepatica* normal. An der Wand des *Ductus choledochus communis* ist das Bindegewebe aufgelockert und besonders ausserhalb der Epithelschicht etwas kleinzellig infiltrirt. Diese Kleinzellen scheinen aus mono- und poly-nucleären Leucocythen zu bestehen. Stellenweise sind die Epithelzellen ganz verschwunden, stellenweise mehr oder weniger degenerirt, stellenweise wieder dem Aussehen nach vollkommen normal. Die degenerirten Epithelzellen sind etwas zugeschwollen und die Zellengrenzen diffus. Auch ihre Kerne scheinen oft etwas vergrössert und schwach gefärbt zu sein. Zwischen den Epithelzellen findet man hier und da eine kleine Ansammlung von roten Blutkörperchen. Sowohl beim Hilus als auch in weit davon entfernten Teilen der Leber finden wir in den *Gallengängen* vollkommen analoge Veränderungen. Daneben sehen wir beim Hilus in einigen Gallengängen die Epithelschicht sich faltenförmig in das Lumen einschieben. Diese Falten scheinen dadurch zustande gekommen zu sein, dass das umgebende lockere, geschwollene und stellenweise hochgradig kleinzellig infiltrirte Bindegewebe das Epithellager gegen das Innere des Gallenganges drängt (ganz derselbe Prozess, welchen ich schon Seite 246 und 247 unter den Versuchen mit Staphylokokkentoxin beschrieben habe). Stellenweise (beim Hilus) findet man diese Veränderungen so hochgradig, dass beinahe das ganze Lumen des Gallenganges von solchen verschieden grossen Falten verengt ist. In den Epithelzellen hier findet man auch Mitosen, das umgebende Bindegewebe ist ebenfalls um einige, sogar weit vom Hilus gelegene, Gallengänge herum sehr reichlich vorhanden, stark aufgelockert und oft kleinzellig infiltrirt. Unzweideutige *Pneumokokken* ist es mir in den Schnitten nicht gelungen nachzuweisen, in einigen Gallengängen scheinen doch degenerirte Kokken vorzukommen.

Versuch XXIV. 4 Tage.

Kaninchen 309. Gewicht 1,325 gr. Temperatur 38,9° C. Am $^{19}/_{10}$ 1900 wurde Ductus choledochus communis inficirt. Nachdem magerte das Tier konstant, so dass es am $^{22}/_{10}$ 1200 gr. wog. Seine Temperatur war am $^{19}/_{10}$ Abends 36,9° am $^{20}/_{10}$ Morgens 38,2° und Abends 37,9° am $^{21}/_{10}$ Morgens 37,8° am $^{22}/_{10}$ Morgens 37,5° und Abends 36,9°. Am $^{23}/_{10}$ Morgens wurde das Tier tot gefunden und obducirt.

N:o 3.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde in guter Heilung. Peritoneum und Därme normal. Die Leber dunkel gefärbt, blutgefüllt, etwas vergrössert. Im Ductus choledochus communis wurde ein Teil des dahin eingeführten Rohres wiedergefunden. Die Wand des Gallenganges etwas geschwollen. In dem Inneren der Leber findet man die Gallengänge stellenweise von einem schmalen, graugelben Lager umgeben. In der Gallenblase reichlich dunkelfarbige Galle. Von den übrigen inneren Organen nichts Besonderes Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die *Capillaren* überall erweitert, hier und da sogar eine kleine Blutung. Die *Centralvenen* und die Äste von *Vena hepatica* normal. Die Anordnung der *Parenchymzellen* ist überhaupt normal. An zahlreichen Stellen findet man aber kleine Flecken, wo dieses nicht der Fall ist. Diese Flecken kommen teils und hauptsächlich an den Grenzen zwischen den Lobuli, oder auch im Inneren derselben vor. Ihre Grösse ist verschieden. Einige umfassen nur etwa zehn Zellen, andere sogar ein Viertel eines Lobulus. Die Zellen sind auf verschiedene Weise degenerirt. Einige scheinen vergrössert zu sein, andere wieder vermindert. Am meisten sind sie, wie auch ihre Kerne, schwach gefärbt. Einige enthalten 3—4 Kerne, anderen scheint der Kern vollkommen zu fehlen. Stellenweise findet man von den Zellen nur Reste übrig. (Taf. IX Fig. 19 und 19 A). Oft sind die Flecke auch etwas kleinzellig infiltrirt. Sie kommen in allen Teilen der Leber vor, sowohl in der Nähe des Hilus als auch weiter davon entfernt. Das *interlobuläre Bindegewebe* scheint vermehrt zu sein und zwar etwas mehr in der Nähe des Hilus als weiter davon. Das Bindegewebe ist locker und überhaupt nicht kleinzellig infiltrirt. An mehreren Stellen an der Grenze gegen das intakte Parenchym findet man im Bindegewebe Parenchymzellen im Untergange oder nur Reste derselben. Die Zellen oder Zellenreste liegen frei in den Bindegewebsmaschen und sind von den Fibrillen niemals fest umschlossen. (Taf. IX Fig. 19 und 19 A). Die in dem Bindegewebe vorkommenden Äste der *Vena porta* dem Anschein nach normal, ebenso die Äste der *Arteria hepatica*. Die grössten Veränderungen zeigen die *Gallengänge*. Die Wand des Ductus choledochus communis ist stark verdickt und besteht aus einem lockeren nur ein wenig Kleinzellen enthaltenden Bindegewebe. Stellenweise in nächster Nähe der Lumen kann man sogar die einzelnen Fibrillen nicht mehr wahrnehmen, sondern nur eine homogene, ziemlich schwach (nach v. Gieson) gefärbte Masse. Nirgends ist die Wand mit Epithel bekleidet. Von den Epithelzellen findet man nur nebst etwas Detritus in dem Lumen des Gallenganges teils ziemlich wohl erhaltene, teils mehr oder weniger degenerirte Reste. Je weiter vom Hilus um so unbedeutender sind die Veränderungen der Gallengänge. Etwas weiter vom Hilus im Inneren der Leber finden wir in den Gallengängen das Epithel beinahe überall erhalten, obwohl die Zellen hier und da nicht vollkommen normal sind. So sind ihre Kerne oft vergrössert, unregelmässig geformt und schwach gefärbt. Die Zellen scheinen geschwollen und ihre Grenze diffus zu sein. Das umgebende Bindegewebe ist überhaupt nicht kleinzellig infiltrirt und enthält oft (wie gesagt) an der Grenze gegen das intakte Parenchym mehr oder weniger degenerirte Parenchymzellen oder Reste derselben. *Pneumokokken* ist es mir nicht gelungen in den Präparaten zu finden.

Versuch XXV. 10 Tage.

Kaninchen 312. Gewicht 1,750 gr. Temperatur 39,2° C. Am $^{19}/_{10}$ 1900 wurde Ductus choledochus communis inficirt. Seitdem magerte das Tier konstant, so dass es am $^{29}/_{10}$ nur 1300 gr. wog. Seine Temperatur war $^{19}/_{10}$ am Abend37,2° C übrigens zwischen 38,6° und 39,5°. Am Ende war das Tier sehr abgemagert und schien matt zu sein. Es wurde am $^{29}/_{10}$ durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde gut geheilt. Das Peritoneum und die Därme normal. Die Leber von normaler Grösse und dem Aussehen nach normal. Ductus choledochus communis erweitert und seine Wand verdickt. In einem Gallengange beim Hilus wurde ein Stück des eingeführten Glasrohres wiedergefunden. Um die meisten Gallengänge herum sieht man in dem Inneren der Leber ein Lager eines graugelben Gewebes. In der Gallenblase ein wenig hellfarbige Galle. Von den übrigen inneren Organen nichts Besonderes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz.

Mikroskopische Untersuchung.

Die *Capillaren* überall erweitert. Die *Venae centrales* normal, die Äste der *Vena hepatica* ebenso. Die *Parenchymzellen* überhaupt normal und in deutliche Balken geordnet, nur an einzelnen Stellen findet man kleine Flecken, wo dieses nicht der Fall ist. Hier sind die Zellen teils vergrössert teils wieder zerfallen. In einigen Zellen sind die Kerne nur schwach gefärbt, in anderen gar nicht wahrnehmbar. Die Zellen liegen in den weiten Maschen eines Bindegewebsstromas, welches, wie es scheint, durch das Zerfallen des Parenchyms zum Vorschein gekommen ist. Auf diese Weise veränderte Parenchymzellen kommen auch an einigen Stellen an der Grenze gegen das interlobuläre Bindegewebe vor. In den oben genannten Flecken kommt auch eine mässige, kleinzellige Infiltration vor. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist besonders in der Nähe des Hilus aufgelockert, und wie es scheint, vermehrt. Es ist besonders am nächsten von den Gallengängen gewöhnlich mässig, aber stellenweise auch ziemlich reichlich kleinzellig infiltrirt. An der Grenze gegen das scheinbar normale Parenchym kommen, wie oben gesagt ist, in einem lockeren Bindegewebe hier und da degenerirte Parenchymzellen vor. Die Verzweigungen der *Vena porta* und der *Arteria hepatica* sind normal. Die *Gallengänge* in der Nähe des Hilus, besonders die grösseren, zeigen bedeutendere Veränderungen als die weiter davon in der Leber vorkommenden. Die Wand des Ductus choledochus comm. ist dicker als normal und besteht aus lockerem Bindegewebe, welches etwas kleinzellig infiltrirt ist. Das Lumen ist erweitert. Die Wand ist zum aller grössten Teil mit Epithelzellen bekleidet, nur hier und da sind dieselben weggefallen. Zahlreiche Epithelzellen sind degenerirt. Einige Zellen wie auch ihre Kerne sind geschwollen, andere wieder geschrumpft, einige (nach v. Gieson gefärbt) schwächer, andere stärker als normal gefärbt, einige Zellen schliesslich sind auch teilweise zerfallen. Diese Veränderungen kommen auch in den grösseren Gallengängen am Hilus vor. Hier findet man dazu zahlreiche von den Wänden in das Lumen sich hineinschiebende Falten. Einige von diesen haben sich mit ihren freien Enden mit einander so vereinigt und sind derart zusammengewachsen, dass von dem ursprünglichen Gallengang getrennte,

scheinbar „neugebildete Gallengänge“ abgeschieden sind. An einigen Stellen findet man, dass diese Falten einander nur mit den unveränderten Epithelschichten berühren, an anderen wieder sind die gegen einander stossenden Epithelzellen verändert und ein von beiden Seiten proliphrerirendes, kleinzellig infiltrirtes Bindegewebe hat sich zwischen den Zellen eingeschoben. An anderen Stellen schliesslich ist die Vereinigung der Falten durch ein mehr oder minder breites Bindegewebslager schon durchgeführt. Die Epithelzellen an den einander berührenden Partien der Wandfalten in den Gallengängen scheinen bei diesem Prozesse, wenigstens nicht alle, nicht zu Grunde zu gehen. Sie sind aber verändert und haben, wie auch ihre Kerne, eine ziemlich sphärische Form angenommen. Pathologisch verändert scheinen sie aber nicht zu sein. Solche Veränderungen kommen auch in den weiter vom Hilus befindlichen Gallengängen vor. Der Gallengang, in welchem das Rohrstück wiedergefunden wurde, zeigte dieselben Veränderungen wie die übrigen Gallengänge, und gar nicht mehr hervortretend. *Pneumokokken* ist es mir in den Schnitten aufzuweisen nicht gelungen.

31 Tage. **Versuch XXVI.**

Kaninchen 314. Gewicht 1,900 gr. Temperatur 39,2° C. Am $^{19}/_{10}$ 1900 wurde der Ductus choledochus communis inficirt. Nach der Infektion verblieb das Gewicht des Tieres beinahe unverändert [das höchste Gewicht war 1,950 gr., das niedrigste (am $^{28}/_{10}$) 1,750 gr.]. Die Temperatur schwankte hauptsächlich zwischen 38,7° und 39,4°, nur einmal war sie (am $^{26}/_{10}$) 39,8° und einmal (am $^{25}/_{10}$) 40,5°. Das Tier schien vollkommen gesund zu sein. Am $^{19}/_{11}$ wurde es durch einen Schlag in den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Sektionsergebnis.

Die Bauchwunde gut geheilt. Ductus choledochus communis dem Aussehen nach normal. Am Rande der Leber wurde in einem Gallengang ein Stück des eingeführten und zerbrochenen Glasrohres wiedergefunden. Die Leber von normaler Grösse. An ihrer Oberfläche in der Nähe des erwähnten Gallenganges fand man eine kleine gelbgefärbte Partie. Beim Einschneiden sah man um einige Gallengänge herum ein Lager von graugelber Farbe, und dieses war besonders der Fall bei dem Gallengange, in welchem das Röhrenstück wiedergefunden wurde. Die Gallenblase zeigte nichts Besonderes. Von den übrigen inneren Organen nichts Bemerkenswertes. Kulturen: Blut —, Bauchhöhle —, Leber —, Galle —, die eine Niere —, die Milz —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die *Capillaren* nicht erweitert. Die Äste der *Vena hepatica* und die *Venae centrales* normal. Die *Parenchymzellen* überhaupt normal und normal geordnet. Nur stellenweise an der Grenze gegen das interlobuläre Bindegewebe kommen veränderte Zellen vor. Sie sind teils geschwollen teils wieder vermindert. Im früheren Falle sind die Kerne oft etwas vergrössert und bisweilen schwächer als normal gefärbt. In den verminderten Zellen sind sie oft wie geschrumpft und stark gefärbt. Die Zellengrenzen sind oft verwischt. Stellenweise findet man nur eine beinahe homogene Masse, in welcher einige Kerne noch wahrnehmbar sind. Diese Massen oder

Zellenreste sind teils von ziemlich festem teils wieder von lockerem Bindegewebe umgeben, welches zu dem *interlobulären Bindegewebe* gehört. Dieses Bindegewebe scheint besonders in den am nächsten zum Hilus gelegenen Partien, stellenweise aber auch in dem Inneren der Leber vermehrt zu sein. Überhaupt ist es locker und ein wenig kleinzellig infiltrirt. Die Kleinzellen kommen hauptsächlich in der Nähe der Gallengänge vor. Die Äste der *Vena porta* und *Arteria hepatica* normal. *Ductus choledochus communis* zeigt in den am nächsten vom Duodenum gelegenen Teilen die in den Gallengängen im vorigen Versuch geschilderten Veränderungen sehr hochgradig entwickelt. Das Lumen ist von grösseren oder kleineren in demselben hervorragenden Wandfalten, welche teilweise frei in demselben sich hervorschieben, teils mit einander verwachsen sind, wodurch eine grosse Menge neugebildeter Tochtergänge entstanden sind, beinahe gefüllt. (Taf. IX Fig. 16). Diese Veränderungen sind hier am meisten ausgeprägt, und nehmen je weiter man vom Hilus in den Gallengängen in dem Inneren der Leber kommt an Intensität ab. Die Epithelzellen sind teils abgestossen, am meisten aber ist die Wand mit Epithelzellen bekleidet. Die Zellen zeigen nur unbedeutende degenerative Veränderungen und dieses in eben so hohem Grade in den in der Leber verlaufenden Gallengängen als im Ductus choledochus communis. *Pneumokokken* habe ich in den Schnitten nicht gefunden.

Als Resultat dieser Versuche ergiebt sich also Folgendes:

Nach der Operation magerten die Tiere überhaupt ziemlich konstant und oft war ihre Temperatur den folgenden Tag niedrig, stieg aber wieder zur normalen zurück, seltener war sie gesteigert (40,0° und darüber). Wenn die Tiere von selbst starben, war die Temperatur oft die letzten Tage sehr niedrig (bis zu 35,0°).

Sektionsergebnis.

Die Leber war 1 Tag nach der Infektion des Ductus choledochus comm. dem Aussehen nach normal, nach einigen Tage aber blutgefüllt. In späteren Stadien aber war sie von normalem Blutgehalt. Die Wand des Ductus choledochus communis war schon nach einem Tage geschwollen, nur in dem 31 Tage alten Falle schien sie normal zu sein. In dem 4 Tage alten und den älteren Fällen findet man beim Einschneiden in der Leber die Gallengänge oft von einem aus graugelbem Gewebe bestehenden Lager umgeben. Von den übrigen inneren Organen nichts Besonderes.

Mikroskopische Untersuchung,

Die *Blutcapillaren* immer erweitert. Die *Venae centrales* und die Äste der *Vena hepatica* normal. Einige Parenchymzellen zeigen verschiedene Stadien der Degeneration; teils sind sie schwach gefärbt mit diffusen Grenzen und oft vergrössert, teils wieder verkleinert und bisweilen dunkel gefärbt. Die Kerne sind in einigen Zellen vergrössert und schwach, in anderen dagegen

verkleinert und da oft intensiv gefärbt. In einigen Zellen sind die Kerne nur undeutlich, in anderen gar nicht warnehmbar. Stellenweise findet man auch die Parenchymzellen selbst im Zerfall und hier und da sieht man von denselben nur mehr oder weniger deutliche Reste. Solche Veränderungen findet man sowohl in den jüngeren (schon nach 1 Tage) als auch in den älteren (31 Tage alten) Fällen. Sie kommen sowohl im Parenchym ohne jeden nachweisbaren Zusammenhang mit den Blut- oder Gallengefässen als auch, und zwar hauptsächlich, an der Grenze gegen das interlobuläre Bindegewebe vor. In den so veränderten Partien kommt sehr oft auch etwas kleinzellige Infiltration vor. Das *interlobuläre Bindegewebe* scheint schon im 1 Tag alten Versuchen stellenweise etwas angeschwollen, in den älteren Fällen auch vermehrt zu sein. Überhaupt hat es in allen Fällen ein lockeres Aussehen und ist etwas kleinzellig infiltrirt. In den gegen das intakte Leberparenchym gelegenen Teilen findet man oft degenerirte Parenchymzellen oder Reste davon. Die Äste der *Vena porta* und *Arteria hepatica* normal. *Die Gallengänge:* Sowohl in dem Ductus choledochus communis als auch in den Gallengängen in der Leber sind die Epithelzellen stellenweise alterirt, so dass sie entweder aufgeschwollen und ihre Kerne schwach gefärbt sind, oder verkleinert mit geschrumpften Kernen hervortreten; oder ist die Degeneration (schon nach 4 Tagen) so weit vorgeschritten, dass von den Epithelzellen keine Spur zu finden ist. Das am nächsten von dem Lumen des Gallenganges gelegene Bindegewebe kann sogar in eine homogene Masse umgewandelt sein, in welcher die Bindegewebsfibrillen gar nicht mehr zu sehen sind. Das am nächsten ausserhalb einer solchen Partie gelegene Bindegewebe ist aufgelockert und kleinzellig infiltrirt.

Auch kann man hier in den Gallengängen ganz denselben Process, wie in den Fällen, wo Staphylokokkentoxin in dem Ductus choledochus communis injicirt worden war, wahrnehmen. Man findet nämlich wie das Epithellager sich stellenweise faltenförmig nach innen biegt, einige dieser Falten sich mit einander vereinigen und so Tochtergänge sich in dem Inneren der Gallengänge bilden. (Siehe S. 252 und 253). Die Veränderungen sind überhaupt in den Ductus choledochus communis und in der Nähe des Hilus etwas mehr ausgeprägt als weiter davon in dem Inneren der Leber.

Pneumokokken habe ich in Kulturen nur nach 1 Tage in der Leber und Galle gefunden, niemals aber in den Schnitten.

2. Pneumokokken in das Leberparenchym eingespritzt.

Als Kontrollversuche injicirte ich der Leber einiger Tiere Pneumokokken, welche von einer 24 stündigen Agerkultur in dem Kondensationswasser aufgeschwämmt waren. Von diesem Kondensationswasser wurde 0,1—0,25 cm^3 injicirt. Alle Tiere starben nach ungefähr einem Tage.

Sektionsergebnis.

Das Peritoneum immer etwas feucht und mit fibrinösem Belag bedeckt. Die Därme waren stellenweise leicht injicirt. Die Leber war blutgefüllt und schien etwas vergrössert zu sein. In der Nähe der Injektionsstelle konnte man immer, teils an der Oberfläche, teils in dem Parenchym, kleinere oder grössere (etwa 1—4 mm. im Diameter messende) Partien, welche eine gelbe Farbe hatten und sich ziemlich scharf von dem übrigen Parenchym abgrenzten, sehen. Von den übrigen inneren Organen nichts Bemerkenswertes. Die Kulturen zeigten immer Pneumokokken in einer Reinkultur von Blut, Bauchhöhle, Leber, der einen Niere und der Milz. Die Kulturen von der Galle waren, teils steril, teils enthielten auch sie Pneumokokken (in Reinkultur).

Miktroskopische Untersuchung.

An der *Injektionsstelle* findet man grosse Veränderungen. Die hauptsächlichsten sieht man hier in einem Flecken, welcher ungefähr die Grösse von zwei Lobuli hat. Dieser Fleck besteht aus mehreren einander koncentrisch umschliessenden ziemlich scharf von einander getrennten Lagern. Das Innerste, welches das grösste ist, besteht von einer Masse, in welcher man von den Parenchymzellen keine Spur mehr findet, und von dem interlobulären Bindegewebe nur Reste. Hier findet man aber reichlich rote Blutkörperchen, sowie auch Detritus und zerfallene Reste der Zellen. Ausserhalb derselben sieht man ein Lager, wo das interlobuläre Bindegewebe deutlich ist und in dessen Maschen man noch stark degenirte Parenchymzellen oder wenigstens Reste von solchen findet. In den nicht allzu sehr degenerirten Zellen findet man noch Kerne. Die Zellen sind teils geschwollen und schwach gefärbt, teils wieder wie geschrumpft und stark gefärbt. Diese Zellen liegen frei in den Maschen eines deutlich hervortrenden Bindegewebes. Auf dieses Lager folgt noch ein drittes, welches an das unveränderte Parenchym stösst. Hier haben die Parenchymzellen ziemlich ihre Form behalten; ihre Grenzen aber sind diffus, ihre Kerne

in den an das innere Lager grenzenden Zellen undeutlich oder gar nicht gefärbt (Taf. IX Fig. 21). Die ganzen Zellen haben (in nach van Gieson gefärbten Präparaten) eine leicht grünliche Farbe angenommen. Je näher man aber dem normalen Parenchym kommt desto mehr nähern sich die Zellen, ihrem Aussehen nach, den normalen Parenchymzellen. Die *Capillaren* sind erweitert und stark mit Blut gefüllt. Stellenweise findet man in dem Flecke auch grössere Blutungen. Stellenweise kommt eine geringe kleinzellige Infiltration vor. An einigen Stellen an der Grenze der Flecken findet man auch eine reichliche Anhäufung von Fett in den alterirten Parenchymzellen.

Auch in den *übrigen Teilen der Leber* findet man deutliche Veränderungen. Die *Capillaren* sind überall erweitert. In einigen Fällen zeigen die *Venae centrales* und die Äste der *Vena hepatica* keine deutlich wahrnehmbaren Veränderungen, in anderen sind die Endothelzellen, wenigstens in einigen der genannten Blutgefässe, deutlich geschwollen und die Wand derselben kann sogar (durch eine Auflockerung des Bindegewebes) verdickt erscheinen. Die *Parenchymzellen* scheinen in einigen Fällen normal zu sein, in anderen wieder waren sie beinahe überall verändert. Sie scheinen etwas vermindert und zwischen den Zellen tritt ein Bindegewebsstroma deutlich hervor. Stellenweise sind die Veränderungen so bedeutend, dass von den Zellen nur Reste übrig sind. Solche Partien kann man als grössere oder kleinere Flecke in dem Parenchym deutlich warnehmen. In denselben ist oft eine mässige, kleinzellige Infiltration vorhanden. Diese Flecke kann man stellenweise in Verbindung mit Blutgefässen stellen. Überall wo die Zellen vermindert sind und besonders in den oben genannten Flecken tritt zwischen den Zellen ein deutliches Bindegewebsstroma hervor. Das *interlobuläre Bindegewebe* scheint stellenweise etwas aufgelockert zu sein und ist auch hier und da etwas kleinzellig infiltrirt. Die *Gallengänge* sind teils unverändert, teils aber sind die Epithelzellen ziemlich stark degenerirt, stellenweise sogar von der Wand ganz weggefallen. Die degenerirten Zellen sind teils vergrössert, teils und am meisten aber kleiner als normal. In früheren Fällen sind die Kerne meistens gross und etwas schwach gefärbt, in späteren wieder erscheinen sie kleiner als normal und meistens stark gefärbt. Die Wände der Äste der *Vena porta* scheinen stellenweise (durch Aufquellung des Bindegewebes) etwas verdickt zu sein, die Endothelzellen hier und da deutlich geschwollen. Die Äste der *Arteria hepatica* dem Aussehen nach normal.

Pneumokokken findet man reichlich und an meisten an der Grenze zwischen der oben geschilderten Partie und dem normalen Gewebe (an der Stelle der Einspritzung). Sie liegen zwischen den Zellen und scheinen meistens nicht

degenerirt zu sein. Die Zellen aber sind in der oben geschilderten Weise verändert. (Taf. IX Fig. 20 und 20 A). Auch in den übrigen Teilen der Leber kommen Pneumokokken vor. Man findet sie hier in den erweiterten Capillaren. Die am nächsten liegenden Parenchymzellen scheinen teils normal, teils aber leicht verändert zu sein.

VI. Kritik der Operationsmethode und Kontrollversuche.

Die Methode, welche ich bei meinen Experimenten befolgt habe, leidet wie aus Obengesagtem deutlich hervorgeht an Unvollkommenheiten, welche aber schwerlich ganz zu vermeiden sind. Einspritzungen von Bakterien in die Leber können natürlich kaum ausgeführt werden ohne dass (wenigstens wie ich gemacht habe) die Peritonealhöhle inficirt wird. Dieses kann natürlich leicht zu einer allgemeinen Infektion führen, welche wahrscheinlich auch immer, wenigstens in geringem Grade zu Stande kam, obwohl man durch Kulturen dieses nicht immer beweisen konnte. Was die Infektion des Gallenganges betrifft, so kann dieselbe, wenn man eine allgemeine Infektion ausschliessen will, nicht wie Roger (149, S. 143) vorschlägt, ausgeführt werden. Er sticht nämlich die Spitze der Spritze durch die Darmwand gerade gegen die Papilla Duodenalis, lässt sie dann das Lumen des Darmes passiren und führt sie in den Gallengang hinein, wonach er die Einspritzung bewerkstelligt. Wenn man so macht, entwickelt sich, wie auch bei Einspritzung in das Parenchym, wenigstens wenn virulente Organismen (in meinen Versuchen speciell Streptokokken und Pneumokokken) angewandt werden, Peritonitis und allgemeine Infektion. Dies natürlich darum, dass man etwas von der Infektionsflüssigkeit sich in der Peritonealhöhle auszugiessen nicht hindern kann. Für die von mir gebrauchten Staphylokokken scheinen die Kaninchen dagegen etwas weniger empfindlich zu sein. Dominici (55, S. 109) wieder denkt, dass durch das Verfahren Roger's Mikroorganismen von dem Darm mit der Spitze in den Gallengang eingeführt werden und leitet, um dies zu vermeiden, die Spitze erst in die Darmwand eingeschlossen, ohne dieselbe zu durchdringen, und lässt sie erst dann in den Gallengang, oberhalb des normaliter inficirten Teiles desselben eintreten. So entgeht man natühlich der Gefahr den Darminhalt in den Gallengang einzuführen, aber die Entstehung der vom Peritoneum ausgehenden Infektion wird garnicht vermieden. Dass man nach meiner Methode mit den Glasröhrchen Bakterien von dem Darme in den Ductus choledochus communis einführt, ist möglich, aber anderseits ist doch die Wahrscheinlichkeit hierfür kleiner, als

wenn die Spitze angewandt wird, weil die Glasröhrchen nur glatte Wände haben, von welchen sich alles leicht wegstreichen lässt, während dagegen in der Öffnung der Spitze leicht etwas Darminhalt sitzen bleiben kann. Aber wenn auch einige Bakterien von dem Darme in den Gallengang geführt sind, so können sie, ebenso wenig wie die in dem untersten Teil des Gallenganges vorkommenden Mikroorganismen, bei der an den Versuchstieren sich entwickelten Infektion, keine bemerkenswerte Rolle gespielt haben, denn in dem Kampfe mit den später (in wahrscheinlich grösseren Quantitäten) eingeführten virulenten Bakterien, welche bei der Obduktion in Reinkulturen wiedergefunden wurden, müssen sie zu Grunde gegangen sein.

Die Kulturen habe ich so angelegt, dass ich eine Platinöse von ziemlich dickem Platindraht in die Organe hineinstach und dort umdrehte, und damit Kulturen in Bouillon und auf Agar machte. Diese Methode ist natürlich nicht so sicher als wenn ein ganzes Stück des Organs für die Kulturen angewandt wird, und es ist mir passirt, dass Bakterien (allerdings degenerirte) in den Präparaten mikroskopisch gefunden wurden, obgleich alle die angelegten Kulturen steril verblieben, doch ist solches immer eine Ausnahme. In der Regel finden wir, dass eine allgemeine Infektion nach der angewandten Methode konstatirt werden kann.

Um die Einwirkung der Umstände, welche es mir nicht möglich war zu eliminiren, zu ergründen und um mich zu überzeugen, dass ich wirklich ein von Bakterien producirtes Toxin angewandt hatte, habe ich Kontrollversuche angestellt.

Die Fragen, welche ich in dieser Hinsich zu beantworten gesucht habe, sind folgende:

Inwieweit wirken:

1) Die Narkose und die Laparotomie?

2) Die mechanische Läsion der Leber bei direkter Einspritzung in das Parenchym?

3) Die mechanische Läsion des Gallenganges

a) bei Einspritzung;

b) durch das eingeführte und zerbrochene Glasröhrchen.

4) Können durch die angewandte Bouillon pathologische Processe in der Leber hervorgerufen werden, oder findet man in einer Bouillon, die längere Zeit im Thermostat aufbewahrt ist Substanzen, welche ebensolche Wirkungen wie die Toxine erregen?

5) Findet man anderseits in bakterienfreien Filtraten der Bouillonkulturen toxische Produkte?

6) Können aus gewöhnlicher Nährbouillon, welche im Thermostat aufbewahrt ist, nach der für Herstellung der Toxine gefolgten Methode irgend welche Stoffe hervorgebracht werden, welche hinsichtlich ihrer Wirkungen mit den Toxinen zu vergleichen sind?

7) Wie wirkt (nach dem Laitinen'schen Verfahren angewandt) Amylalkohol?

8) Wie wirken getötete Strepto- und Staphylokokken, wenn sie in den Gallengang eingespritzt werden?

1. Die Einwirkung der Narkose und der Laparotomie.

Dass die Narkose oder die Laparotomie keine (wenigstens nennenswerten) pathologischen Veränderungen in der Leber erregen können, lässt sich schon a priori annehmen. [1]) Dagegen scheint es mir wahrscheinlich, dass die Narkose die vitalen Prozesse gelegentlich etwas herabsetzt, und dass somit auch das Tier für die Einwirkung der eingeführten Mikroorganismen oder Toxine nicht so widerstandsfähig ist, wie unter normalen Verhältnissen. Dass weder durch die Narkose noch durch die Laparotomie allein pathologische Prozesse in der Leber zustande kommen, kann man durch Untersuchung konstatiren einerseits von der Leber solcher Tiere, welche während der Operation schon in der Narkose gestorben sind, und andererseits in der Leber solcher Tiere, welche nach durchgemachter Laparotomie eine Einspritzung von steriler physiologischer Kochsalzlösung in die Leber bekamen.

2. Die mechanische Läsion der Leber bei direkter Einspritzung in das Parenchym.

Um diese Frage zu beantworten habe ich der Leber physiologische Kochsalzlösung in Dosen, welche ebenso gross oder grösser als die Toxin- oder Bakterienkulturdosen waren, injicirt. Ich habe zwei solche Versuche gemacht, und das Resultat derselben war, dass die physiologische Kochsalzlösung keine deutliche pathologische Veränderungen verursacht.

3. Die mechanische Läsion des Gallenganges.

a) bei der Einspritzung.

[1]) Zwar hat Porochin (141 S. 174) in den Lebern von Tieren, welche in einer Kloroformnarkose (von 8 Minuten bis 3 Stunden) gestorben sind ausser einer aktiven Hyperämie, auch degenerative Veränderungen in den Parenchymzellen gefunden und die Endothelzellen der Blutgefässe etwas alterirt gesehen. Auch in meinen Kontrollversuchen, worin die Tiere mit Kloroform getötet wurden, finden wir die Blutcapillaren erweitert, degenerative Veränderungen habe ich dagegen nicht gesehen.

Auch in den Gallengang habe ich physiologische Kochsalzlösung (2 Versuche) eingespritzt. In den Versuchen konnte man nichts Abnormes finden.

b) Durch das eingeführte und zerbrochene Glasröhrchen.

Was das eingeführte und zerbrochene Glasröhrchen und die hierdurch möglicherweise verursachte mechanische Läsion und Gallenstauung betrifft, so scheint es, obwohl in Schnitten von Lebern solcher Tiere, wo in den Gallengang eines von den schon beschriebenen Glasröhrchen eingeschoben und dort zerbrochen war, nichts Abnormes angetroffen werden konnte, als hätte doch ihr allgemeiner Zustand ein wenig gelitten, und dass hierdurch, wie auch durch die möglicherweise eingetretene Gallenstauung günstigere Bedingungen für eine Infektion des Ductus choledochus communis eingetreten wären. Dass ein Hindernis für den Abfluss der Galle ihre Einwanderung in die Gallengänge von unten nach oben begünstigt, ist genau bekannt und auch durch Experimente von HOMÉN (100 S. 547) bewiesen. Was die von den Glasstückchen verursachte Läsion betrifft, scheint dieselbe nicht sehr bedeutend zu sein, denn ein Zusammenhang zwischen den hochgradig veränderten Teilen der Leber und der Lokalisation der wiedergefundenen Glasstückchen ist überhaupt nicht zu finden.

4. Können durch die angewandte Bouillon pathologische Prozesse in der Leber hervorgerufen werden, oder findet man in der Bouillon, welche längere Zeit im Thermostat aufbewahrt ist Substanzen, welche ebensolche Wirkungen wie die Toxine erregen?

Zwei Mal injicirte ich den Lebern eine Bouillon, die ein Monat und eine andere, die sieben Monate alt war. In der ersten Leber konnte (4 Tage später) weder makro- noch mikroskopisch etwas Abnormes konstatirt werden, in der zweiten dagegen (das Kaninchen wurde nach 9 Tagen getötet) war eine hanfkorngrosse, gelbfarbige Partie, welche bei mikroskopischer Untersuchung die Zellengrenzen stellenweise etwas diffus und die Kerne etwas schwach gefärbt zeigte. Einige Zellen enthielten reichlich Fett, andere mehrere Kerne. Auch eine leichte, kleinzellige Infiltration war vorhanden. In den Ductus choledochus communis habe ich vier Mal Bouillon [$3\,^1/_2$, $4\,^1/_2$ und 8 Monate (zwei Mal) alt] eingespritzt. Das Resultat war eine in den meisten Fällen unbedeutende und in verschiedenen Teilen der Leber auftretende kleinzellige Infiltration, besonders um die Gallengänge herum.

5. Findet man in bakterienfreien Filtraten der Bouillonkulturen toxische Produkte?

Ich habe von Prof. LAITINEN Lebern bekommen, welche von Kaninchen herrühren, denen 5,15 und 20 cm^3 30—40 Tage alter Streptokokken- oder Staphylokokkenbouillonkulturen subkutan injicirt worden waren und welche

nach 5—28 Tagen starben. In den Lebern so behandelter Tiere findet man in den Parenchymzellen ganz deutliche degenerative und nekrobiotische Veränderungen wie verwischte Zellengrenzen, schwach gefärbte und zu ihrer Form veränderte Kerne (falls sie nicht ganz fehlen), Vacuolen im Protoplasma u. s. w. Stellenweise ist die Nekrose so hochgradig, dass von den Zellen nur Reste übrig sind. In den so veränderten Partien sieht man oft auch eine kleinzellige Infiltration.

Wir finden somit, dass die bei den Toxinversuchen erhaltenen Veränderungen nicht durch die mechanische Läsion oder die angewandte Bouillon entstanden sind, aber andererseits sehen wir, dass in dem Filtrat von Bakterienkulturen ein für Kaninchen giftiges, die Leber derselben schädigendes Produkt vorhanden sein kann.

Es bleibt also übrig zu entscheiden:

6. Ob von gewöhnlicher Nährbouillon, welche im Thermostat aufbewahrt ist, nach der für die Herstellung der Toxine gefolgten Methode irgend welche Stoffe hervorgebracht werden können, welche hinsichtlich ihrer Wirkungen mit den Toxinen gleichzustellen sind?

Um diese Frage zu beantworten habe ich von vier verschiedenen (aber immer auf dieselbe Weise bereiteten Bouillons hervorgestellte Produkte [1]) injicirt.

Das Resultalt dieser Versuche war folgendes:

a) Einspritzung in das Leberparenchym (4 Versuche).

In Schnitten von dem Lobus, in welchen die Injektion gemacht wurde, findet man mit Ausnahme (nur in einem Falle) von Veränderungen, welche durch Zusammenwachsung von Leber und Bauchwand und Blutung unter der Leberkapsel zustande gekommen sind. nur sehr unbedeutende solche in den Leberzellen. Hier und da möglicherweise eine geringe kleinzellige Infiltration.

b) Einspritzung in den Ductus choledochus communis (7 Versuche).

Oft findet man um die Gallengänge herum eine unbedeutende kleinzellige Infiltration und das Epithel in den Gallengängen beim Hilus kann auch etwas alterirt sein. Die Capillaren sind oft erweitert. In dem Parenchym kann man eine unbedeutende Ansammlung von Kleinzellen finden, aber eine deutliche Degeneration des Parenchyms kommt nirgends vor. [2])

c) Einspritzung intravenös (3 Versuche).

---

[1]) Ich habe hierbei genau wie bei dem Bereiten der Toxine verfahren. Die angewandte Bouillon war 1—5 ½ Monat alt. Der durch Fällen mit Amylalkohol und Eintrocknen erhaltene Rest wurde in steriler physiologischer Kochsalzlösung in Proportionen 1: 5 oder einmal 1: 10 (wie die Toxine) gelöst.

[2]) Ich will hier sogleich bemerken, dass man auch bei Kaninchen, welche vollkommen gesund zu sein scheinen, in dem Bindegewebe stellenweise eine kleinzellige Infiltration trifft,

In dem Parenchym findet man hier und da eine kleine Ansammlung von Kleinzellen. Auch das Bindegewebe scheint stellenweise etwas kleinzellig infiltrirt zu sein.

d) Subkutane Einspritzung (2 Versuche).

In den Präparaten kann nichts Abnormes gesehen werden.

7. Wie wirkt Amylalkohol?

Um mich davon zu überzeugen, dass der Amylalkohol, welcher für die Tiere ein gefährliches Gift ist, nicht auch bei den von mir angewandten Toxinen einige Nebenwirkungen ausgeübt hat, habe ich solchen mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt den Gallengängen dreier Kaninchen injicirt. In den Präparaten von den Lebern so behandelter Tiere findet man, dass in einigen Gallengängen das Epithel sich faltenförmig [1]) in die Lumina hinneinschiebt. Die Epithelzellen sind stellenweise unbedeutend verändert. Um die Gallengänge herum kommt auch stellenweise eine unbedeutende kleinzellige Infiltration vor.

8. Wie wirken getötete Strepto- und Staphylokokken, wenn sie in den Ductus choledochus communis eingespritzt werden?

Weil mir das Filtriren durch Papierfiltrum die Möglichkeit, dass einige Bakterien durch dass Filtrum passiren und in die Toxine gelangen können, nicht auszuschliessen scheint, habe ich (durch mehrmaliges Erhitzen) getötete Bakterien in einer physiologischen Kochsalzlösung aufgeschwämmt und (in zwei Versuchen) den Ductus choledochus communnis injicirt, dadurch aber keine nennenswerte Veränderungen erzielt.

Aus Obengenanntem geht schon deutlich hervor, dass hier wirklich ein von den Strepto- und Staphylokokken producirtes Toxin angewandt worden ist. Als weitere Stütze dieser Ansicht verweise ich auch auf die von LAITINEN (101 S. 12—20) angeführten Experimente, durch welche einerseits fastgestellt ist, dass aus Streptokokkenkulturen mittelst Amylalkohol ein toxisches Produkt hergestellt werden kann, und dass eine mit Amylalkohol gefällte Bouillonkultur weniger giftig nach dem Fällen als vor demselben zu sein scheint, an-

welche vollkommen der bei entzündlichen Prozessen vorkommenden gleicht Ein grosser Teil von den in den Kontrollversuchen angetroffenen Ansammlungen von Kleinzellen sind derartige, dass man nicht sicher entscheiden kann, ob sie von entzündlicher Natur sind oder nicht. Im Zusammenhang mit solchen Ansammlungen von Kleinzellen findet man zuweilen auch Parenchymzellen, welche vielleicht nicht ganz normal erscheinen, unzweideutige pathologische Veränderungen aber findet man nicht.

[1]) Eine Andeutung zu solcher Faltenbildung trifft man zuweilen auch in, dem Aussehen nach, vollkommen normalen Gallengängen.

dererseits wieder, dass es möglich ist durch Injektion des gewonnenen Toxins die Kaninchen in gewissem Grade gegen eine spätere Streptokokkeninfektion zu immuniciren. Dieses deutet darauf hin, dass das giftige Produkt in einem gewissen Zusammenhang mit den Streptokokken stehen muss.

Aus all dem Obengesagten geht es meiner Ansicht nach deutlich hervor, dass, wenn auch Zufälligkeiten, welche es nicht möglich gewesen ist zu eliminiren, ein wenig auf die Experimente eingewirkt haben, so kann dieses doch nur in so geringem Grade das Resultat beeinflussen, dass, wenn auch diese Versuche nicht frei von auf den Unvollkommenheiten der experimentellen Methode beruhenden Fehlerquellen [1]) sind, diese doch nicht das Wesentliche der Versuchsresultate trüben können.

VII. Zusammenfassung der Resultate der experimentellen Untersuchungen über die Einwirkung lebender Bakterien und Bakterientoxine auf die Leber.

Die diesbezügliche Litteratur ist nicht besonders ausführlich und hier habe ich nur solche Experimente beachtet, welche sich auf die Leber bei einer allgemeinen oder einer wenigstens hauptsächlich von den Gallengängen ausgehenden Infektion resp. Intoxikation beziehen. Meine eigenen Versuche, wo eine Injektion direkt in das Leberparenchym gemacht ist, sind natürlich nur als Kontrollversuche zu betrachten. Ihre Bedeutung liegt nur darin, dass sie die direkte Einwirkung des eingespritzten Stoffes auf die Leber zeigen und dadurch die Beurteilung des Effektes auf die Leber erleichtern.

Die Versuche wieder, wo lebende Bakterien subkutan eingespritzt wurden, sind vielleicht dadurch von Interesse, dass sie (wenn eine allgemeine Infektion, wenigstens nicht im nennenswertem Grade eingetreten ist) möglicherweise als eine Übergangsform zu den Versuchen mit Toxin zu betrachten sind, denn hier lässt es sich wohl annehmen, dass die von den Bakterien producirten Toxine resorbirt werden und auf die Leber eine schädigende Wirkung ausgeübt hätten.

Was schliesslich die Anordnung der Versuche betrifft, habe ich, wie schon gesagt, auf einmal mehrere Kaninchen auf dieselbe Weise operirt. Nachdem sie die bestimmte (verschieden lange) Zeit gelebt hatten, wurden sie getötet (wenn

[1]) Z. B. die bei Injektion in das Leberparenchym von lebenden Bakterien immer, und bei der Infektion das Ductus choledochus communis wahrscheinlich in einigen Fällen entstehende allgemeine Infektion.

sie nämlich nicht schon früher gestorben waren); dieses um die Entwickelung des pathologischen Prozesses genauer und systematisch verfolgen zu können. Um die grösste Gleichförmigkeit in den Versuchen zu gewinnen, müssen natürlich mehrere Tiere in derselben Weise mit derselben Bakterienkultur inficirt werden. Und doch hat man, wenn man auch so verfährt, immer noch mit der verschiedenen Empfänglichkeit der Versuchstiere zu rechnen.

Aus dem Obengesagten ergiebt sich, dass ich alle in derselben Serie angeführten Versuche nicht für mit einander vollkommen vergleichbar ansehe. Da es aber meine Absicht war hauptsächlich die Entwickelung des pathologischen Prozesses zu studiren, halte ich doch die Versuche in dieser Hinsicht für vollkommen anwendbar, und dieses um so mehr, da die Resultate derselben nicht durch die Art, sondern nur durch die Intensität der Veränderungen, von einander abweichen.

Ich werde hier in grösster Kürze eine Zusammenfassung einerseits der Resultate der Experimente mit lebenden Bakterien und anderseits mit Bakterientoxinen liefern. In beiden Fällen werde ich gewissermassen die Experimente, wo eine allgemeine Infektion resp. Intoxikation die Hauptsache ist gegenüber denen, wo die Wirkung der Infektion resp. Intoxikation sich hauptsächlich auf die Leber beschränkt, stellen.

I. Versuche mit lebenden Bakterien.

Schon 1876 hatte WOLFF (183 S. 255) durch subkutane Injektionen von verschiedenen Bakterien enthaltenden Kulturen eine Hypertrophie des interlobulären Bindegewebes und eine Degeneration der Parenchymzellen hervorgebracht. CHARRIN (35 S. 531) konnte nach Injektion einer Pyocyaneuskultur fettige Degeneration in der Leber aufweisen, und HANOT und GILBERT (97 S. 580) gelang es mit Tuberkelbacillen eine Lebercirrhose bei Meerschweinchen hervorzurufen. Mit *Bacillus septicus putidus* erhielt ROGER (151 S. 693) „eine cirrhose embryonnaire systématique“ und SCAGLIOSI (161 S. 546) wie es scheint eine beginnende Cirrhose mit Milzbrandbacillen u. s. w.

Fassen wir die Resultate der Experimente zusammen so finden wir, dass die Leber *makroskopisch* normal ist oder auch zeigt sich ihre Oberfläche etwas granulirt. *Mikroskopisch* finden wir die Blutcapillaren erweitert und stellenweise thrombosirt. Ansammlungen von Kleinzellen finden sich am meisten in dem Bindegewebe und hier hauptsächlich um einige Gallengänge herum; auch Fibroblasten kommen vor. Das Bindegewebe scheint stellenweise so be-

deutend vermehrt zu sein, dass es als eine wirkliche Cirrhose betrachtet werden kann. Auch „neugebildete Gallengänge“ kommen, und zwar am meisten in dem interlobulären Bindegewebe, vor. In einigen Ästen der Arteria hepatica findet man endo-peri-arteritische Veränderungen. Die Parenchymzellen sind auf verschiedene Weise degenerirt.

(Über meine Versuche mit Streptokokken und Staphylokokken siehe S. 215 und S. 240—244.)

Im Gegensatz zu diesen Veränderungen der Leber, welche nur als das Resultat der Einwirkung der allgemeinen Infektion auf ein specifisches Organ zu betrachten sind, können wir in gewisser Hinsicht die Infektion der Gallengänge, wo eine allgemeine Infektion meistens nicht in nennenswertem Grade vorkommt, aufstellen. Und doch sind diese beiden Infektionsformen, was ihre Einwirkung auf die Leber betrifft, nicht scharf von einander zu trennen, denn einerseits können auch bei allgemeiner Infektion die Gallengänge alterirt sein, andererseits findet man bisweilen Fälle, wo eine schwere Angiocholitis zur allgemeinen Infektion führt. Im ersten Falle muss man annehmen, dass die Gallengänge durch vom Blute abgeschiedene Mikroorganismen oder toxische Stoffe inficirt oder alterirt sind; wenn aber die Infektion der Gallengänge das Primäre ist, so liegt es nahe bei der Hand in solchen Fällen eine vom Darme ausgehende Infektion anzunehmen. Folglich müssen wir eine descendente [1]) und eine ascendente Angicholitis unterscheiden. Aus der Entwickelung der Prozesse folgt, dass der erste hauptsächlich in den feineren Gallengängen beginnt und sich von dort weiter ausbreitet, während der andere seinen Anfang im Ductus choledochus communis hat.

Diese Frage hängt natürlich mit der Frage, ob Bakterien vom Blut in die Galle übergehen können sehr intim zusammen, denn ist solches einmal möglich, so liegt es nahe bei der Hand, dass die Mikroorganismen, welche in die Gallengänge gekommen sind, hier pathologische Prozesse hervorrufen. Dass die Frage hauptsächlich durch Experimente gelöst werden musste ist klar, und ich werde hier das Hauptsächlichste dessen, was man in dieser Hinsicht kennt, in Kürze anführen. Die Autoren dieses Gebietes sind nicht einig. Einigen ist es gelungen nach intravenösen Injektionen die Bakterien in der Galle aufzuweisen, anderen dagegen nicht. Zu den ersteren gehören Biedl und Kraus

[1]) Der Begriff der descendenten Angiocholitis wurde 1890 von Gilbert und Girode (81 S. 741) eingeführt Sie sagen: „On peut donc distinguer les angiocholites et cholecystites infectieuses en ascendantes et descendantes . . . Les secondes sont liées à l'élimination, à l'excrétion ou à la décharge par la bile de bactéries (le bacille d'Ebert, par exemple) parvenues au foie.“

(15 S. 737), PERNICE und SCAGLIOSI (137 S. 761) TRAMBUSTI und MAFFUCCI, THOMAS, SHERRINGTON (cit nach 80 S. 120). HINTZE und LUBURSCH (122 Tom I S. 293) heben hervor, dass die Läsionen, welche man in den Gallengängen findet, nicht als primäre vor der Infektion schon vorkommende und folglich als Ursache des Überganges der Bakterien in die Galle (wie einige Autoren meinen) anzusehen sind, sondern als sekundäre, als eine Folge der Einwirkung derselben auf die Gallengänge. Meine Versuche stimmen mit den letzteren vollkommen überein, sowohl was Strepto- als was Staphylokokken betrifft [1]).

Im Gegensatz zu der descendenten Angiocholitis, welche noch sehr unklar ist, kennen wir dagegen durch die zahlreichen, während der letzten Jahre vorgenommenen Experimente die vom Darme aufsteigende Angiocholitis bedeutend besser. Die meisten Autoren haben sich doch mit dem Resultate befriedigt, dass durch Bakterien eine mehr oder weniger ernste Angiocholitis erzeugt werden kann, ohne dass sie die Entwickelung der entstandenen pathologischen Veränderungen näher zu folgen gesucht haben.

CHARRIN und ROGER (42 S. 137) sind die ersten, welche durch Einspritzung vom *Bacterium coli commune* in den Ductus choledochus communis eine Angiocholitis auf experimentellem Wege hervorgerufen haben. GILBERT und DOMINICI haben mit Kulturen von Typhus (76 S. 1033), Bacterium coli (78 S. 40), dem Kommabacillus (77 S. 11), Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken (79 S. 175), GILBERT und CLAUDE (75 S. 841) mit Tuberkelbacillen und GOUGET (83 S. 708) mit *Proteus vulgaris* dieselben Resultate gewonnen. Über meine Versuche siehe S. 216, 240 und 253.

Durch diese Versuche scheint die Fähigkeit der Bakterien gegen den Gallenstrom in den Ductus choledochus communis und die feineren Gallengänge hineinzuwandern ganz festgestellt zu sein, ebenso auch, dass sie hier relativ günstige Verhältnisse für ihre weitere Entwickelung finden. Was speziell ihre Fähigkeit in die feineren Gallengänge einzudringen betrifft, so scheint mir dieselbe nach meiner Methode deutlicher hervorzutreten, als wenn eine Bouillonkultur dem Gallengang injicirt worden war, denn wie ROGER (149 S. 144) gezeigt hat, findet man, dass Quecksilber, wenn es in den Gallengang eingespritzt ist, sowohl in die Gallenblase als in das Parenchym (wahrscheinlich die feineren Gallengänge) eindringt. Bei meinen Versuchen dagegen, ist die eingeführte Glasröhre in dem Gallengange zerbrochen, und folglich sind die Bakterien gezwungen, von dieser Stelle weiter hinein in die Leber zu wandern. Es ist

[1]) Über dieses Verhälltnis kann ich mich, was die Pneumokokken betrifft, nicht äussern, da ich keine Versuche mit intravenösen Injektionen gemacht habe.

wahr, dass Stückchen des zerbrochenen Rohres auch weiter vom Hilus in dem Inneren der Leber wiedergefunden wurden, und in solchen Fällen kann man sich denken, dass mit denselben auch Bakterien transportirt worden sind. Aber auch, wenn man voraussetzen muss, dass die Bakterien so transportirt wurden, so sind sie doch, wenn das Stück in einem Gallengange sitzen blieb, für ihr weiteres Eindringen auf sich selbst hingewiesen. Doch ist es natürlich eine Möglichkeit, dass ihr Eindringen durch die wahrscheinlich eintretende Gallenstase unterstüzt worden ist. In einigen Versuchen wieder habe ich von den Stücken des eingeführten Rohres nichts wiederfinden können. Hier muss man wohl annehmen, dass dieselben in den Darm hinausgetrieben worden sind.

Was schliesslich die Bedingungen der Existenz der Bakterien in den Gallengängen betrifft, so habe ich in den Ductus coled. comm. so wenig Kultur eingeführt, dass die sehr bedeutenden Veränderungen, welche besonders die Staphylokken hervorgerufen haben, nicht erklärlich wären, wenn man nicht annimmt, die Bakterien hätten hier unter so günstigen Bedingungen gelebt, dass sie sich entwickelt und vermehrt haben.

II. Versuche mit Bakterientoxine.

Experimente, um die Wirkung der Bakterientoxine auf die Leber festzustellen, giebt es nicht viel. Ich werde hier die Resultate derselben in grösster Kürze erwähnen. Mit *Diphtherietoxin* haben Teissier und Guinard (169 S. 612) Courmont, Doyen und Paviot (50 S. 687) und Claude (45 S. 56), mit *Pyocyaneustoxin,* Charrin (36 S. 1016), mit *Bacterium coli-Toxin* Claude (45 S. 127) mit einem Gemisch von Strepto- und Staphylokokken-Toxin Claude (45 S. 145) mit *Tetanustoxin* Claude (45 s. 161) und mit Tuberkelbacillentoxin, Charrière (27 S. 65) gearbeitet.

Fassen wir die Resultate dieser Versuche kurz zusammen so finden wir Folgendes:

Auch wenn die Läsionen der Leber bei Anwendung der verschiedenen Toxine etwas verschieden, so sind sie doch im Ganzen mit einander ziemlich übereinstimmend. Die *Blutcapillaren* sind (bisweilen sehr stark) erweitert und blutgefüllt. Die *Parenchymzellen* zeigen verschiedene Formen der Degeneration, wie fettige, fettig-körnige, hyaline und vacuoläre. Auch können sie atrophisch sein. Die Kerne sind oft schwach gefärbt oder fehlen sogar ganz. Hier und da finden wir wieder mehrere in derselben Zelle. Das *interlobuläre Bindegewebe* ist oft kleinzellig infiltrirt und scheint bisweilen vermehrt zu sein.

In einigen Fällen hat es eine Tendenz die Lobuli einzuschliessen, in anderen dringt es aber in dieselben ein, den Capillaren folgend und trennt die Parenchymzellen von einander. Die in dem Bindegewebe verlaufenden Blutgefässe sind im Allgemeinen alterirt. In den Gallengängen findet man nicht selten eine Angio- und Periangiocholitis. Auch „neugebildete Gallengänge" kommen vor.

Über meine Versuche mit Toxin siehe Seite 218 und 244.

Da wie bekannt die Bakterien hauptsächlich durch ihre Toxine wirken, können wir hier schliesslich das, was man über das Verhalten der Leber bei Infektionen und Intoxikationen mit Bakterientoxin kennt, kurz zusammenfassen.

Bei allgemeiner Infektion besitzt die Leber die Fähigkeit (möglicherweise doch nur unter gewissen Bedingungen) mit der Galle Bakterien zu eliminiren. Auch werden Mikroorganismen in der Leber vernichtet. Infolge dessen kann die Leber vielleicht als ein Schutzorgan des Körpers angesehen werden (ROGER 153 S. 379 und 154 S. 291), aber wie sie hierbei funktionirt, darüber sind verschiedene Ansichten ausgesprochen. WYSSOKOWITSCH (185 S. 46) meint, dass die Mikroorganismen (vorzugsweise die nicht-pathogenen) in den Capillaren zurückgehalten und dort von den Endothelzellen aufgenommen und zerstört werden. VERIGO (175 S. 478 und 176 s. 1), welcher hauptsächlich mit Milzbrandbacillen gearbeitet hat, hält die Endothelzellen für die wirksamsten, betont aber auch die Bedeutung der weissen Blutkörperchen. LEMAIRE (118 S. 556) schreibt auch die Fähigkeit der Leber die Mikroorganismen zu zerstören den Endothelzellen zu. ZAGARI (186 s. 67) wieder ist der Ansicht, dass die Leber pathogene Mikroorganismen garnicht zerstören kann. MAFFUCCI und SIRLEO (123) erkennen auch der Leber die Fähigkeit Infektionen zu überwinden zu, diese ist aber nicht an die Parenchymzellen gebunden, sondern gründet sich auf die Struktur des Organs, durch welche eine grosse Anzahl Leucocythen, welche die Mikroorganismen enthalten und zerstören, zurückgehalten werden.

In der Leber selbst kann sich aber infolge einer allgemeinen Infektion eine Angiocholitis entwickeln. Diese scheint aber nicht dieselbe bedeutende Entwickelung zu erreichen wie die nur von den Gallengängen ausgehende, von dem Ductus choledochus communis aufsteigende, welche bisweiler zu Abscessen und Cirrhosen führt. Die erste scheint mehr als ein Symptom der allgemeinen Infektion zu betrachten zu sein, die andere dagegen kommt als selbständige Leberkrankheit vor. Besonders im späteren Falle können

sich, wie wir gesehen haben, sehr bedeutende pathologische Prozesse im Zusammenhange mit den Gallengängen entwickeln. Ich will nur an die Resultate, welche ich nach einer Staphylokokkeninfektion der Gallengänge erhalten habe, erinnern (Siehe S. 242).

Die Zeit nach der Infektion, wo die Bakterien in der Leber oder der Galle durch Kulturen noch aufzuweisen sind, ist sehr verschieden. Streptokokken habe ich bis 2 Tage nach der Infektion des Ductus choledochus communis, und 7 Tage nach intravenöser Injektion [1]) gefunden; Staphylokokken 7 Tage nach einer Injektion in das Leberparenchym, 60 Tage nach Infektion durch den Gallengang und 8 Tage nach einer intravenösen Injektion.

Welches ist dann das Schicksal der inficirenden Bakterien? Wir haben gesehen, dass dieselben (die Streptokokken) mit der Galle eliminirt werden können, von den Epithelzellen der Gallengänge, den weissen Blutkörperchen und sogar von den Parenchymzellen aufgenommen und zerstört werden können (Taf. VIII Fig. 13). Die Leucocythen mit amphophilen Granula verlieren dann dieselben und zerfallen schliesslich. Andererseits degeneriren auch die Bakterien und dies sowohl ausser als innerhalb der Zellen. Es scheint also, als ob auch die Parenchymzellen bei der Vernichtung der Bakterien eine Rolle spielen würden.

Was die Einwirkung der Toxine betrifft, so finden wir, dass in einigen Fällen schon am ersten Tage nach der Injektion eine Abmagerung beginnt, welche bis zum Tode des Tieres fortschreitet. Bei anderen Tieren hört die Abmagerung zeitweise auf, um nach einiger Zeit wieder fortzuschreiten, oder auch behalten die Tiere beinahe ihr damaliges Gewicht. Temperatursteigerungen (und ziemlich bedeutende) kommen dann und wann vor. Eine Inkubationszeit habe ich nicht konstatiren können. Die Abmagerung geht in einigen Fällen so weit, dass eine Kachexie sich einstellt, und die Tiere schlaff und müde werden. Bei der Obduktion scheinen speziell die Muskeln sehr trocken zu sein.

Untersuchen wir die Leber, so finden wir Folgendes:

Makroskopisch

ist die Leber oft gross und blutreich (am meisten in den früheren Stadien). Bei Tieren, welche länger nach der Operation lebten, oft ziemlich verkleinert,

[1]) Nach einer intravenösen Injektion habe ich in einem Falle Streptokokken nach 36 Tagen in Kulturen und in Schnitten der Leber 56 Tage später gefunden.

etwas fest, und besonders stellenweise von graugelber Farbe. An der Oberfläche findet man, und zwar schon in jüngeren Fällen grössere und kleinere, unregelmässig geformte, gelbe Flecke. In späteren Stadien kann sie leicht granulirt sein.

Mikroskopische Untersuchung.

Betrachten wir den Lobulus für sich, so finden wir, dass bei allgemeiner Infektion oder Intoxikation überhaupt kein spezieller Teil desselben vorzugsweise verändert ist. Nur selten sind die Veränderungen mehr oder weniger deutlich in einer bestimmten Partie (gewöhnlich der Peripherie) lokalisirt. Hier und da, in verschiedenen Teilen der Lobuli findet sich oft eine mehr oder weniger reichliche Ansammlung von Kleinzellen, oft im Zusammenhange mit nekrobiotisch veränderten Parenchymzellen oder nekrotischen Herden. Solche Kleinzellenhaufen finden sich auch in den Blutgefässen mit den veränderten Wänden und in dem Bindegewebe (oft um die Gallengänge herum). Stellenweise findet man diese Ansammlungen dem Anschein nach in den erweiterten Capillaren, wo oft auch die Zellen der Wände geschwollen erscheinen. An solchen Stellen findet sich oft in dem Parenchym ein sehr lockeres, granulationsartiges Gewebe, welches die naheliegenden Parenchymzellen zur Seite drängt und zusammendrückt (Taf. VIII, Fig. 11 und 11 A). Unter den Leucocythen treten, speziell bei Tieren deren Gallengang mit Staphylokokken inficirt ist, solche (mono und polynucleäre) mit reichlich amphophilen Granula hervor. Es scheint, als ob die Staphylokokken speziell was diese Leucocythen betrifft sehr stark positiv chemotaktisch wären (Taf. VII, Fig. 1). Die *Blutcapillaren* sind beinahe immer erweitert und enthalten oft reichlich Leucocythen. Hier und da findet man auch eine Blutung. Die *Venae centrales* sind erweitert und blutgefüllt und ihre Endothelzellen etwas geschwollen. In anderen Fällen dagegen scheinen die Lumina verkleinert oder sie sind sogar ganz verschwunden. Stellenweise findet man um die Gefässe eine unbedeutende Ansammlung von Kleinzellen oder ein ausserhalb der Blutgefässe im Zusammenhange mit deren Wänden stehendes, sehr lockeres, degenerirende Parenchymzellen enthaltendes Bindegewebe, oder auch ist nur die Wand des Gefässes etwas verdickt. Die Äste der *Vena hepatica* zeigen überhaupt ebensolche Veränderungen wie die *Venae centrales,* bisweilen sind aber letztere normal, erstere aber alterirt. Die *Parenchymzellen* sind teils vergrössert, teils wieder vermindert. Das Protoplasma scheint oft etwas trübe. Oft ist das Protoplasma, besonders in verminderten Zellen stark gefärbt. In einigen Zellen hat das Protoplasma sich in grössere

oder kleinere, teils von einander vollkommen getrennte, teils mit einander mehr oder weniger zusammenhängende Klumpen geteilt, welche sehr oft stark gefärbt sind und zwischen einander und den äusseren Konturen der Zellen hellgefärbte Partien zeigen. In einigen Zellen finden sich Vacuolen und oft Fett in grösseren oder kleineren Tropfen, oft auch Pigment, und sogar sehr reichlich. Bisweilen wieder findet man eine fettig-körnige, hyaline oder glasige Degeneration. Der Zellenkern verhält sich sehr verschieden. Gewöhnlich findet man ihn mitten in den Zellen, hier und da aber näher der Peripherie. Bald ist er gross angeschwollen oder aufgebläht, und hat dann bisweilen eine mehr langgestreckte Form als gewöhnlich, bald ist er wieder geschrumpft oder runzelig (Taf. VIII, Fig. 12). In jedem Falle kann er stark oder schwach gefärbt sein. In den meisten Fällen aber scheint der geschrumpfte Kern auch dunkel, der vergrösserte aber schwach gefärbt zu sein. Ähnliche Beobachtungen haben Phisalix und Claude (139, S. 78) gemacht in den Lebern der Kaninchen, welche mehrere intravenöse Injektionen von Kulturen der „bacilles de la septicémie des cobayes“ [1]) erhalten hatten. Alle diese Kerne haben scharfe Konturen. Wir finden aber auch Kerne, welche ohne deutliche Grenzen in das umgehende Protoplasma übergehen (Taf. VIII, Fig. 9 A.). Schliesslich giebt es auch Kerne, deren „Membran“ zum grösseren oder kleineren Teil zerstört ist und wo die unter normalen Verhältnissen im Inneren der Kerne gelegenen Kromatinkörner mehr oder weniger reichlich sich in dem umgebenden Protoplasma befinden. Auch Zellen mit mehreren Kernen findet man nicht so selten. Mitosen kommen hier und da vor. Oft ist die Degeneration so weit vorgeschritten, dass die Kerne nicht mehr zu finden, und auch die Zellen selbst mehr oder weniger gestört sind. Anderseits kann auch die Zelle teilweise zerstört und der Kern doch deutlich sein. Schliesslich giebt es auch Zellen, deren Kerne dem Ansehen nach ganz normal, weil die Zellen (wie es scheint) vom Drucke des umgebenden Bindegewebes atrophirt sind. Das *Bindewebe* verhält sich auch sehr verschieden. In einigen Lebern ist es vollkommen normal, in anderen wieder, besonders nach Injektionen von Streptokokkentoxin in den Ductus choledochus communis oder Infektion desselben mit Staphylokokken, scheint dasselbe sehr reichlich vorhanden zu sein, stellenweise sogar so reich-

[1]) Der einzige, welcher meines Wissens dieses zu erklären versucht hat, ist Krönig (110, S. 530). Er nimmt an, dass die Kromatinfäden, Körner und der „Kernmembran“ einerseits und der Kernsaft andererseits von einander unabhängig pathologisch verändert sein können. Im früheren Falle finden wir einen schwach gefärbten Kern normaler Grösse, im späteren wieder einen stark gefärbten und geschrumpften Kern. Sind dagegen beide diese Substanzen gleichzeitig verändert, so erhalten wir natürlich verschiedene Kombinationen.

lich, dass es das Parenchym ganz ersetzt. Die Fibrillen sind aufgeschwollen und das ganze Bindegewebe hat ein sehr lockeres Aussehen. Sehr oft ist es kleinzellig infiltrirt und enthält dazu noch Fibroblasten wie auch degenerirende Parenchymzellen oder Reste davon. Auch „neugebildete Gallengänge" kommen vor (Näheres hierüber siehe unten). Von dem interlobulären Bindegewebe sieht man in einigen Fällen feine Bindegewebsfibrillen, welche den Capillaren folgend, sich zwischen die Parenchymzellen einschieben und dieselben von einander trennen. Die Epithelzellen der in dem Bindegewebe verlaufenden Blutgefässe sind stellenweise geschwollen. Um die Äste der *Vena porta* und die Gallengänge herum findet man stellenweise Ansammlungen von Kleinzellen. Die Epithelzellen der *Gallengänge* sind oft mehr oder weniger alterirt. Teils sind die Zellen geschwollen, teils geschrumpft, und ihre Kerne teils schwach, teils stark gefärbt. Hier und da findet man eine sehr starke Degeneration, so dass abgestossene nekrotisirende Epithelzellen nebst Detritus im Lumen des Gallenganges liegen, ja stellenweise vollkommen fehlen. Solche Gallengänge sind oft stark erweitert, und in einigen Fällen entwickeln sich dort wirkliche Abscesse. In anderen Fällen dagegen überwiegen die irritativen Veränderungen, und es kommt in den Gallengängen zur Bildung zahlreicher Schwestergänge. Hier finden wir eine eigentümliche Bildungweise für die sogenannten „neugebildeten Gallengänge".

Ich denke mir die Entwickelung des Prozesses folgendermassen. Aus irgend einer Ursache (in meinen Versuchen das eingespritzte Toxin; in Versuch II wurde der Prozess möglicherweise auch durch die Coccidien beeinflusst) werden die Epithelzellen der Gallengänge gereizt. Wir finden dieselben angeschwollen und in Teilung begriffen. Die Folge davon ist, dass die Epithelschicht sich zu verlängern strebt. Da das angrenzende Bindegewebe oft aufgelockert ist, und diese beiden Schichten ringsum von Gewebe (etwas festeres Bindegewebe oder Parenchym), welches eine Verschiebung nach aussen hindert, fest umschlossen sind, müssen sie sich faltenförmig nach innen biegen (Taf. IX, Fig 15). So entstehen die früher erwähnten Falten, und diese können sich dann mit einander so vereinigen, dass kleinere mit Gallengangepithel bekleidete Räume sich bilden. Hierbei findet man eine mässige, kleinzellige Infiltration in dem Bindegewebe der in Verwachsung begriffenen Falten, und auch zwischen den ihre Oberfläche bekleidenden Epithelzellen kommen einzelne Kleinzellen vor. Anfangs liegt natürlich Epithel gegen Epithel (Taf. IX, Fig. 15 und 16), aber während der Entwickelung des Prozesses verschwinden die Epithelzellen der beiden Falten da, wo dieselben sich berühren, und die einander gegenüber liegenden Oberflächen wachsen durch Proliferation des Bindegewebes zusammen. So ent-

steht ein von dem ursprünglichen Gallengange abgetrennter Raum oder der Gallengang wird gespalten (Taf. IX, Fig. 16). Wenn nun der Prozess sich immer aufs neue wiederholt, muss das Resultat ein Gewirre von neugebildeten Gallengängen werden (Taf. IX, Fig. 17).

Einige Bemerkungen mögen noch hinzugefügt werden. Erstens ist es auffallend, dass diese Gallengänge, wie man in Fig. 17 sieht, im Centrum des interlobulären Bindegewebes lokalisirt sind; dagegen findet man an der Grenze zwischen Bindegewebe und Parenchym keine neugebildeten Gallengänge. Auch ist das umgebende Parenchym vollständig normal. Dies alles zeigt, dass die betreffende Neubildung durch Ursachen, welche ihren Sitz im ursprünglichen Gallengange haben, bewirkt wird und dass die neugebilden Gallengänge sich aus den früher existirenden entwickeln. Auch sei bemerkt, dass man alle die von mir nun geschilderten Gallengänge in derselben Richtung wie den ursprünglichen Gallengang durchschnitten sieht, was natürlich darauf hinweist, dass sie alle in derselben Richtung wie dieser verlaufen. Das gewöhnliche Bild von in verschiedenen Richtungen verlaufenden Gallengängen an der Grenze zwischen Bindegewebe und Parenchym sieht man hier nicht (Fig. 17). Schliesslich will ich noch hervorheben, dass die Länge dieser neugebildeten Gallengänge wahrscheinlich sehr wechseln kann, und dass sie vielleicht auch so kurz sein können, dass sie den Namen von Gängen kaum verdienen.

Wir finden somit, dass die Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken und das Streptokokkentoxin insofern ebenso wirken, dass sie primäre degenerative Veränderungen der Parenchymzellen hervorrufen, die Intensität aber dieser Veränderungen wechselt sehr bedeutend. Am schwächsten wirken unter diesen die Streptokokken. Das Streptokokkentoxin kann dagegen in dieser Hinsicht sehr wechseln, was wahrscheinlich von der verschiedenen Giftigkeit der Kulturen und nicht von der Darstellungsmethode abhängt. Sehr kräftig zerstörend wirken die Staphylokokken. Betrachten wir nämlich Tafel VII, Fig. 1 und 2 und Tafel VIII, Fig. 8 (welche zu den Versuchen III, V und XIX gehören) so finden wir, dass der pathologische Prozess schon weiter fortgeschritten ist, als es möglich war, die Mikroorganismen dieser Stelle aufzuweisen.

Dies scheint darauf zu deuten, dass die Bakterien einen Stoff producirt haben, welcher schneller und weiter als die Mikroorganismen selbst in das umgebende Gewebe eingedrungen ist. Hierfür spricht besonders Versuch XIX, (Taf. VIII, Fig. 8), wo die Bakterien im Centrum der veränderten Partie lokalisirt sind, ihre Wirkungen aber noch weit davon bemerkbar sind.

Im Gegensatz zu diesen degenerativen Veränderungen stehen die durch das Staphylokokkentoxin hervorgerufenen irritativen, wie wir sie schon oben in

den Prozessen in den Gallengängen kennen gelernt haben. So viel ich aber urteilen kann, so kommt das davon, dass es mir nicht gelungen ist das eigentliche Toxin zu eliminiren.

Betrachten wir wieder die Entwickelung des oben geschilderten pathologischen Prozesses, wie wir ihn in meinen Versuchen verfolgen können, so finden wir, dass wenn der Prozess von den Gallengängen ausgeht, zuerst eine Alteration der Epithelzellen der Gallengänge eintritt, woneben die Fibrillen des die Gallengänge umgebenden Bindewebes aufquellen und das ganze Bindegewebe locker wird. Darauf degeneriren die an der Grenze gegen das Bindegewebe gelegenen Parenchymzellen auf verschiedene Weise, wobei die Kerne immer mehr oder weniger hochgradig verändert sind, bevor die Zellen selbst zerfallen. In dem Masse, wie die Parenchymzellen zerfallen und verschwinden, tritt zwischen ihren Resten immer deutlich ein Bindegewebsstroma, dessen Maschen ziemlich weit sind, hervor. Später aber, wenn die Bindegewebsfibrillen sich einander genähert haben, so bekommt das Bindegewebe ein immer festeres Aussehen. In dem lockeren Bindegewebe treten schon ziemlich früh, stellenweise sogar sehr reichlich Kleinzellen auf. Unter diesen findet man auffallend viele mono- und polynucleäre Leucocythen mit amphophielen Granula. Auch Fibroblasten kommen in mässiger Anzahl vor, und zwar erst in demjenigen Teile des Bindegewebes, welcher am nächsten von dem alterirten Gallengang gelegen ist. Bindegewebsveränderungen ohne gleichzeitige Veränderungen in dem Parenchym kommen dagegen in meinen Versuchen nicht vor.

Vollkommen analoge (d. h. in der Hauptsache zuerst degenerative und im unmittelbaren Anschluss davon irritative und proliferative) Veränderungen finden wir (an der Injektionsstelle) in den Versuchen, wo Staphylokokken, Pneumokokken oder Streptokokkentoxin in das Leberparenchym eingespritzt wurden. Um die Blutgefässe herum finden wir aber auch stellenweise eine Bindegewebsbildung. Auch finden wir bisweilen in verschiedenen Teilen der Lobuli ein Bindegewebsstroma, welches darauf beruht, dass die Parenchymzellen degenerirt oder ganz verschwunden sind, worauf das zwischen denselben vorkommende Bindegewebsstroma hervortritt.

Nebst diesen primären Veränderungen der Parenchymzellen tritt auch in einigen Fällen (Taf. VIII, Fig. 11, 11 A und 11 B), und speziell nach einer Infektion des Ductus choledochus communis mit Staphylokokken eine einfache Atrophie derselben ein. Die Zellen sind bedeutend vermindert, die Kerne dagegen, dem Aussehen nach, vollkommen normal. Diese Parenchymzellen sind von Bindegewebsfibrillen dicht umschlossen (Taf. VII, Fig. 5 A) oder von einem granulationsartigen Gewebe zusammengedrückt (Taf. VIII, Fig. 11 und

11 A). In diesem (7 Tage alten) Falle scheint also nicht eine primäre Degeneration der Parenchymzellen, sondern eine einfache Drucksatrophie vorzuliegen. In dem oben erwähnten granulationsartigen Gewebe findet man oft Mitosen (Taf. VIII, Fig. 11 B), sonst habe ich solche in dem Bindegewebe nicht angetroffen.

VIII. Vergleichung mit der menschlichen Pathologie.

Die oben angeführten Resultate der experimentellen Forschung gewinnen natürlich an Interesse in dem Masse, als sie zur Erklärung der in der menschlichen Pathologie vorkommenden Erscheinungen beitragen. Dass die Leber bei Infektionskrankheiten oft pathologisch verändert ist, ist schon seit lange bekannt und 1893 sammelte Gastou die hierhergehörenden Facta. Er konstatirt in der Leber gewisse immer wiederkehrende Veränderungen, welche die „Foie infecté“ charakterisiren (70 S. 193). Diese sind: Hypertrophie der Leber, deren Oberfläche dunkelfarbig, mit graugelben Flecken ist. Kleinzellige Infiltration, besonders um die Äste der Vena porta. Dilatation der Capillaren, welche reichlich Kleinzellen enthalten. Die am nächsten um die Venae centrales gelegenen Parenchymzellen glasig degenerirt und ausserhalb derselben wieder fettige Degeneration der Zellen. Später sind die Zellen geschwollen, enthalten mehrere Kerne, degeneriren und nekrotisiren. Stellenweise findet man granulationsartiges Gewebe und „neugebildete Gallengänge“. Mikroorganismen hier nnd da in den Blutgefässen, seltener in den Gallengängen.

Von dieser „foie infecté“ kann sich später eine „Cirrhose infectieuse“ entwickeln, welche eine uni- oder multi-lobuläre, immer aber intralobuläre und intracelluläre Cirrhose ist. Die Wände der Capillaren scheinen verdickt zu sein. Zahlreiche Anhäufungen von Kleinzellen, und mehr oder weniger entwickelte fettige Degeneration, wie auch „neugebildete Gallengänge“ kommen vor. Die Parenchymzellen zeigen alle verschiedene Formen der Degeneration.

Charakteristisch für diese Leber sind „les plaques blanches“ oder „plaques infectieuses“, welche am meisten an der konvexen Oberfläche der Leber vorkommen. Hanot (90 S. 469), welcher sie erst als charakteristisch für die Infektionsleber betrachtet hat, beschreibt sie folgendermassen: die Grösse und Form ist variirend, sie können ganz klein sein oder auch 1,5 cm im Diameter messen. Durch die dunkle Farbe des umgebenden Gewebes zeigen sie sich bleich. Wenn man den Finger über die Oberfläche der Leber führt, kennzeichnet sich das Fleckchen als eine kleine Erhöhung. Bisweilen, wenn sie

klein und reichlich vorhanden sind, bekommt die Leber ein granulirtes Aussehen („foie granuleux infetieux"). Von den bei der Lebercirrhose vorkommenden Granulationen unterscheiden sie sich aber durch ihre hellgelbe Farbe, weiche Konsistenz und kleinen Dimensionen Beim Einschneiden zeigen sich diese Flecke vollkommen gleich wie an der Oberfläche.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt die Blutcapillaren dilatirt und mit Leucocythen gefüllt. Diese Infiltration findet sich nicht nur in dem Inneren des Lobulus sondern auch in dem interlobulären Bindegewebe und zwar am meisten um die Verzweigungen der Vena porta und die Gallengänge herum. Zwischen den Zellen kommen in den verschiedenen Fällen Mikroorganismen verschiedener Art vor. In diesen „taches blanches" sind alle Leberzellen mehr oder weniger alterirt. In einigen ist das Protoplasma geschwollen und die Kerne sind vermehrt. Andere zeigen verschiedenartige Degeneration, wie fettige, körnig-fettige, hyaline u. s. w. Ein grosser Teil der degenerirten Zellen ist auch atrophisch. Oft findet man in dem, diesen Flecken umgebenden Bindegewebe „neugebildete Gallengänge".

Später giebt HANOT (91 S. 856) an, dass die Infektionsleber unter zwei Formen auftreten kann, eine acute und eine chronische, welche spätere in einer „cirrhose infectieuse" resultiren kann. Die „cirrhose hypertrophique avec ictère chronique" ist nur als eine Unterform dieser zu betrachten.

Zu den übrigen Veränderungen der Infektionsleber kommen noch die von HANOT (91 S. 856) als charakteristisch für Infektionskrankheiten mit Geschwüren in den Därmen (Typhus und Tuberculose) angegebenen „nodules infectieux". Diese zeigen sich bei Typhus als Flecke, gewöhnlich in der Peripherie der Lobuli, können sich aber auch in zwei nahe an einander gelegenen Lobuli vorfinden. SIREDEY (166 S. 474) beschreibt sie als eine Ansammlung von Leucocythen, welche durch Druck die Capillaren erweitern und die naheliegenden Parenchymzellen zusammendrücken. LEGRY (117) charakterisirt sie folgendermassen: sie bestehen hauptsächlich zum grösseren oder kleineren Teil aus Zellenprotoplasmen, zur Detritusmasse zerfallen. HANOT (91 S. 858) hebt hervor, dass diese „nodules infectieux" nicht mit den Tuberkeln, mit denen sie in derselben Leber vorkommen können, verwechselt werden dürfen.

Wie HANOT hält auch GASTOU (70 S. 119, 123, 125 und 126) die „foie infecté" für ein früheres Stadium der „cirrhoses infectieuses". Er unterscheidet hierbei drei Perioden: 1) „période de début", 2) „periode d'état" und 3) „periode de terminaison". Die erste charakterisirt er als eine diffuse, interstitielle und parenchymatöse Hepatitis; in der zweiten tritt noch eine Degeneration der Zellen und eine diffuse, kleinzellige Infiltration hinzu. Während der dritten Periode

schliesslich finden wir „la foie localisant l'infection, la cirrhose infectieuse est constitué".

Allmählich wird das Bindegewebe reichlicher, während das Parenchym verschwindet, und wir haben eine „cirrhose infectieuse". Diese kommt in zwei Formen vor 1) „cirrhose capillaire trabeculaire infectieuse embryonnaire" und 2) „cirrhose trabeculaire infectieuse biliaire" (oder Hanots „cirrhose hypertrophique avec ictèr chronique"). Gemischte Formen kommen auch vor.

Die erste dieser Cirrhosen zeigt konstant „la plaque infectieuse" und „la granulation infectieuse". Sie ist eine insuläre und annuläre Cirrhose und immer mono- und interlobulär. Die Capillaren enthalten Kleinzellen, ihre Wände sind verdickt und bilden zwischen den Zellen ein Netzwerk, eine „cirrhose capillaire trabeculaire monocellulaire". In den Gallengängen entwickelt sich ein einfacher Katharr oder eine Periangiocholitis.

Die zweite Form „cirrhose capillaire trabeculaire infectieuse biliaire" charakterisirt Gastou folgendermassen (70 S. 167): Die Leber ist vergrössert, fest, ihre Oberfläche granulirt. Mikroskopisch findet man eine Cirrhose, welche annuläre, uni-multilobulär und immer intralobulär ist. In der Peripherie der Lobuli sieht man reichlich Bindegewebe, in dem inneren Teil ist das Parenchym dagegen unverändert. Speziell hebt er das Vorkommen „neugebildeter Gallengänge" hervor. Die Gallengänge sind von Granulationszellen umgeben, welche auch in den am nächsten liegenden Partien vorkommen, und durch welche neue Gallengänge, welche die zerstörten Parenchymzellen ersetzen, gebildet werden. Diese Degeneration der Parenchymzellen scheint von einer durch die Granulationszellen hervorgerufenen Kompression der Capillaren abhängig zu sein.

Vergleichen wir dieses mit dem, welches man bei den experimentellen Infektionen gefundet hat, so sehen wir, dass man auf experimentellem Wege Veränderungen, die beinahe der „foie infecté" der Franzosen beim Menschen entsprechen, hervorgerufen hat. Solche Veränderungen aber, welche der „cirrhose capillaire trabeculaire infectieuse embryonnaire" entsprechen sollten, hat man im Allgemeinen nicht erhalten, nicht einmal, wenn die Versuchstiere längere Zeit nach der Infektion lebten. Dagegen scheinen die Veränderungen, welche nach einer Infektion oder Injektion der Bakterientoxine in den Ductus choledochus communis entstanden, ziemlich der „cirrhose capillaire trabeculaire infectieuse biliaire" zu entsprechen. Zu den von Hanot als für die Infektionsleber charakteristisch betrachteten „plaques infectieux" haben wir in der expeperimentellen „foie infecté" ein Gegenstück sowie auch zu den sogenannten

„nodules infectieux“ gesehen. Dagegen haben die Experimente die Ansicht HANOT's nicht bestätigt, dass in der Infektionsleber reichlich Mitosen vorkämen.

Mit den beim Menschen auftretenden Veränderungen stimmen aber die nach Einführung von Staphylokokken in den Ductus choledochus communis auftretenden Abscesse, welche den von CHAUFFARD (43 S. 263) beschriebenen „abscés aréolaires“ oder „abscés angiocholitiques“ sehr gleichen, wohl überein. Er schildert ihre Entstehung folgendermassen: In den entzündeten Gallengängen lokalisirt sich der pathologische Prozess an einigen Stellen. Von diesen Stellen breitet er sich aus, und die Gewebe um die Gallengänge herum degeneriren. Die in dem Bindegewebe am nächsten liegenden Blutgefässe werden allmählich entzündet und obliteriren. Schliesslich geht der Prozess auch auf das Parenchym über, und dieses degenerirt. Das degenerirte Gewebe wird allmählich von dem gesunden Parenchym durch ein kleinzellig infiltrirtes und Fibroblasten enthaldendes Bindegewebe abgegrenzt.

In den Versuchen, wo der Ductus choledochus communis mit Staphylokokken inficirt wurde, können wir einen mit dem oben geschilderten vollkommen analogen Prozess näher und Schritt für Schritt verfolgen. Wir sehen, wie die Gallengänge alterirt, erweitert und allmählich mit Eiter gefüllt werden, während das umgebende Bindegewebe zunimmt. (Tafel VII Fig. 1, 3 und 2 wie auch Tafel VIII Fig. 10 und 10 A). Das Bindegewebe kann sogar nebst dem am nächsten liegenden Parenchym nekrotisiren. Diese nekrotische Partie verwandelt sich später in eine von dem gesunden Parenchym durch Bindegewebe abgegrenzten Abscess. Möglicherweise wird die Ausbreitung des inflammatorischen Prozesses oder die Vergrösserung der eben entstandenen Abscesse durch die Obliteration der Gallengänge einigermassen gehindert. Eine solche Obliteration entwickelt sich schon vier Tage nach Infektion des Gallenganges mit Staphylokokken (Tafel VII Fig. 4) und wenn das Tier längere Zeit nach der Infektion gelebt hat, finden wir das früher so lockere Bindegewebe immer fester werden. (Taf. VII Fig. 5).

Schliesslich will ich noch zwei in letzter Zeit diskutirte Fragen berühren, nämlich die Frage, wie die so genannten „neugebildeten Gallengänge“ entstehen und die Frage, ob bei der Cirrhose die Degeneration der Parenchymzellen oder die Proliferation des Bindegewebes als das Primäre zu betrachten ist.

Solche „neugebildete Gallengänge“ hatte man schon früher beobachtet, doch war es erst durch die Arbeiten CORNILS dass diese Frage unter Diskussion kam. Wie bekannt, sind die Autoren hier nicht einig. Hier ist aber nicht der Ort auf diese Frage näher einzugehen. Ich begnüge mich damit anzuführen, dass man diese Gallengänge als teils früher existirende aber erst durch das Ver-

schwinden des Parenchyms hervortretende, teils als umgewandelte Gallencapillaren betrachtet, und sie entweder für durch Sprossenbildungen der Gallengänge oder durch eine Umwandlung der Parenchymzellen entstanden hält. Meine Versuche sprechen auch in der Richtung, dass sie wenigstens in einigen Fällen früher existirende Gallengänge sind, denn ein Hervortreten derselben schon vier Tage nach einer Injektion von Streptokokkentoxin in das Parenchym kann man anders kaum erklären. In einigen Versuchen mit Staphylokokkentoxin habe ich aber noch eine andere Entstehungsweise observirt, welche ich schon Seite 271 beschrieben habe.

Was die Bindegewebsbildung bei der Lebercirrhose im Allgemeinen betrifft so werde ich diese Frage etwas näher berühren. Eine historische Entwickelung derselben ist aber hier nicht am Platze, ich begnüge mich damit zu erwähnen, dass man im Allgemeinen früher die Bindegewebshyperplasie für das Primäre und die Zellendegeneration für das Sekundäre hielt. Der erste, welcher eine andere Ansicht aussprach, war Wagner (179 S. 464). „Die ersten Veränderungen bei granulirter Leber scheinen stets, oder fast stets, in der Peripherie der Acini selbst, nicht im interacinösen Gewebe vor sich zu gehen.“ Seitdem sind die Forscher auf diesem Gebiete von entgegengesetzter Meinung. Der ersten Ansicht huldigen die meisten, wie Wegner (181 S. 19 und 41), Charcot (31 S. 202 und 244) Charcot und Gombault (34 S. 480) Josselin de Jong (103 S. 111) Sieveking (165 S. 1017) Mangelsdorff (125 S. 584) u. a.; der andere wieder Aufrecht (7 S. 331; 8 S. 302; 9 S. 346) Ackermann (2 S. 421; 3 S. 238; 4 S. 1) Krönig (110 S. 545) Dinkler (54 S. 44) Grandmaison (84 S. 71) Ruppert (159) u. a. Schliesslich haben sowohl Krönig (110 S. 547) als auch de Ziegler (187 S. 589) sich in der Richtung ausgesprochen, dass das Primäre in einem Falle in der Zellendegeneration, in einem anderen dagegen in der Bindegewebsproliferation zu suchen ist. Siegenbeek van Heukelom (164 S. 241), welcher die Experimente dieses Gebietes zusammengestellt hat, ist der Ansicht, dass die cirrhotischen Veränderungen von der parenchymatösen Degeneration unabhängig sind, und dass diese während der Entwickelung der Cirrhose teils primär teils sekundär auftreten. Dass eine Degeneration der Parenchymzellen auftreten kann ohne dass eine Cirrhose erfolgt, wissen wir, ich will nur an die Versuche mit Alkokol (v. Kahlden, 104 S. 349) erinnern. Auch ich habe (in einem Versuch, wo Streptokokken intravenös injicirt wurden) dasselbe konstatirt. Obwohl also eine Degeneration der Parenchymzellen nicht notwendig von einer Bindegewebsverwandlung gefolgt werden muss, findet man andererseits diese beiden Prozesse sehr oft mit einan-

der verbunden, und hat sich in solchen Fällen gefragt, welches von beiden das Primäre sei?

Für die Ansicht, dass die Degeneration der Parenchymzellen das Secundäre ist, hat man angeführt, dass auch in nicht alten Fällen, die dem Bindegewebe am nächsten liegenden Zellen nicht degenerirt sondern einfach atrophisch sind. Diese Atrophie wird immer mehr ausgeprägt, je mehr die Zellen von dem sich entwickelnden Bindegewebe umfasst und zusammengedrückt werden. Auch findet man einige Autoren, welche eine (wirkliche) Neubildung des Bindegewebes gesehen haben wollen.

Die Gegner dieser Lehre heben hervor, dass man in dem Bindegewebe Zellen findet, welche die Räume in denen sie liegen, nicht ausfüllen. Es ist also nicht infolge des Druckes dass diese Zellen atrophieren. AUFRECHT (9 S. 346) hebt auch den Umstand hervor dass, wenn das interlobuläre Bindegewebe zunimmt, die Acini ohne Ausnahme in derselben Proportion verkleinert sind. Dies kann nicht durch Druck zu Stande gekommen sein; wenn es so wäre, müssten die Acini beim Einschneiden über der Oberfläche prominiren. Das ist aber nicht der Fall. Die Verminderung der Acini erklärt sich aber leicht durch die Annahme einer primären Degeneration der peripheren Parenchymzellen. Eine wirkliche Bindegewebsneubildung halten sie für noch unbewiesen.

Welche Schlussfolgerungen können wir nun in dieser Hinsicht aus meinen Versuchen ziehen? Betrachten wir die Entwickelung des pathologischen Prozesses, so finden wir in den Versuchen, wo Streptokokkentoxin dem Ductus choledochus communis injicirt worden war eine sehr deutliche, primäre Degeneration (Siehe meinen Aufsatz in Zieglers Beiträgen 1899). Das später so reichlich vorhandene Bindegewebe entsteht so, dass durch den Untergang der Parenchymzellen ein Bindegewebsstroma hervortritt, dessen Fibrillen anschwellen. In dem Masse wie die Parenchymzellen verschwinden, schliessen sich die Maschen immer mehr, so dass schliesslich die angeschwollenen Fibrillen neben einander liegen. Das so entstandene Bindegewebe enthält auch Kleinzellen, Fibroblasten und „neugebildete Gallengänge". In späteren Stadien nimmt es ein festeres Aussehen an und ist weniger kleinzellig infiltrirt. Mitosen habe ich in dem Bindegewebe niemals gefunden.

Auch in den Versuchen, wo der Gallengang mit Strepto- oder Pneumokokken, besonders aber wo er mit Staphylokokken inficirt worden war, finden wir um die Gallengänge primäre, degenerative Veränderungen in der Peripherie der Lobuli (Taf. VIII, Fig. 9, 9 A, 10 und 10 A). Die weitere Entwickelung des Prozesses, wie oben geschildert ist, können wir besonders in den Versuchen mit Staphylokokken verfolgen.

Auch bei direkter Einspritzung von Streptokokken-Toxin, Staphylo- oder Pneumokokken in das Parenchym finden wir volkommen analoge Verhältnisse (Taf. VIII, Fig. 8, 8 A und 8 B). In Fig. 8 A sehen wir noch die primären, degenerirenden Parenchymzellen von Staphylokokken umgeben, aber in Fig. 8 C dagegen ein lockeres Granulationsgewebe, welches die Parenchymzellen zur Atrophie zusammen zu drücken scheint. Der im Anfang als eine primäre Zellendegeneration auftretende Prozess kann folglich nach einer Zeit von einem vollkommen entgegengesetzten, wo die Bindegewebsproliferation das Hauptmoment ist, gefolgt werden, und welcher sich unmittelbar an den ersteren anschliesst.

In dem letztgenannten Versuche wie auch dann, wenn Toxin in den Ductus choledochus injicirt oder Staphylokokken eingeführt worden waren, ist der pathologische Prozess gleich dem geschilderten. In den älteren Fällen finden wir in dem Bindegewebe nicht mehr diese degenerirenden oder zerfallenden Parenchymzellen und das Bindegewebe hat ein festeres Aussehen. An der Grenze zwischen demselben und dem Parenchym, wo das Bindegewebe noch sehr locker ist, finden wir wohl von Bindegewebe umschlossene Parenchymzellen (Taf. VII, Fig. 5 A und Taf. VIII, Tag. 8 c). Diese sind aber (durch den Druck des umgebenden Bindegewebes) nur atrophirt und primäre, degenerative Veränderungen (fettige, hyaline, vacuoläre Degeneration u. s. w.), kann man in denselben nicht wahrnehmen. Das Volumen der Zellen ist vermindert, die Kerne dagegen scheinen noch immer intakt zu sein.

Das oben Angeführte spricht meiner Ansicht nach für einen folgendermassen vorsichgehenden Prozess in der biliären Cirrhose. In früheren Stadien tritt eine primäre Degeneration der Parenchymzellen ein, daran schliesst sich unmittelbar ein stärkeres Hervortreten, Anschwellung, Verdickung und vielleicht auch Neubildung des Bindegewebes. Später aber kann eine sekundäre, durch Druck des Bindegewebes zustandekommende, einfache Atrophie der Parenchymzellen sich einstellen. Dass die primäre Degeneration von vielen Forschern verneint wird kommt wahrscheinlich davon, dass sie nicht Gelegenheit gehabt haben die ersten Stadien des Processes zu sehen.

In welchen Partien der Leber fängt dann diese Bindegewebsbildung an? Wir finden dass dieselbe sowohl von dem interlobulären Bindegewebe (besonders wenn die Gallengänge alterirt sind) als auch von der Umgebung der Venae centrales und den Ästen der Vena hepatica beginnen kann. Dagegen kommt, wenn ein pathologischer Prozess, in den in dem Bindegewebe verlaufenden Ästen der Vena porta (die Arterien sind gewöhnlich gar nicht oder

nur unbedeutend alterirt) vorhanden ist, eine von dem interlobulären Bindegewebe ausgehende Bindegewebsbildung nicht vor.

Welche Rolle spielt dann diese Bindegewebsbildung in der Leber? Ackermann (3 S. 241) äussert sich folgendermassen. „Es ist das, was man gewöhnlich als Lebercirrhose bezeichnet, genau genommen nicht der Krankheitsvorgang, sondern vielmehr der Ausdruck eines secundären, reaktiven, ja salutären Processes, welcher die nachteiligen Wirkungen des primären Vorganges zwar nicht ganz zu beseitigen, aber doch einzuschränken und zu verzögern vermag.“ Dies scheint auch im gewissen Grade sehr wahrscheinlich, aber doch ein wenig einseitig zu sein. Ich für meinen Teil wollte lieber mit Krönig (110 S. 546) den Prozess so auffassen, dass, wenn durch die Bindegewebsbildung in der Leber das zerstörte Parenchym ersetzt worden ist, der Prozess noch eine Zeit fortdauert, und dass so durch die Bindegewebsbildung nicht nur das zerstörte Parenchym ersetzt wird sondern der Prozess so zu betrachten ist, dass er, einmal hervorgerufen, längere Zeit fortschreitet, als das Ausfüllen der durch Degeneration der Parenchymzellen entstandenen Defekte forderte.

IX. Schlussfolgerungen.

Strepto- und Staphylokokken können aus dem Blute in die Galle übergehen.

Bei allgemeiner Infektion mit Streptokokken findet man sie auch in den Leberparenchymzellen eingeschlossen.

Die bei der Infektion von Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken auftretenden Veränderungen sind im Anfang hauptsächlich von degenerativer Natur. In der Leber kommen nekrotische Partien vor, teils in Verbindung mit kleinzelliger Infiltration oder kleineren Blutungen, teils nicht. In einigen Venen sind die Endothelzellen stellenweise zugeschwollen, oder kommen sogar Thrombosen vor. Die Arterien sind beinahe überall normal.

Durch den Ductus choledochus communis kann die Leber mit Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken inficirt werden, ohne dass allgemeine Infektion (wenigstens nicht eine bedeutendere) zustande kommt. Hierbei findet man die Bakterien (Strepto- und Staphylokokken) am meisten in den Gallengängen, stellenweise aber auch in dem dieselben umgebenden Bindegewebe, wo auch eine kleinzellige Infiltration vorkommt. Die Staphylokokken kommen auch in weissen Blutkörperchen eingeschlossen vor. In den Gallengängen entwickelt sich eine Angiocholitis, das am nächsten gelegene Bindegewebe wird alterirt,

und die Parenchymzellen in der Umgebung der Gallengänge degeneriren öfters. Nach einer solchen Infektion mit Streptokokken, kann die Leber, wie es scheint, ad integrum restituirt werden.

Nach einer Staphylokokkeninfektion können sich, im Zusammenhange mit den Gallengängen stehende Abscesse bilden, oder es entwickelt sich eine vollständige Cirrhose (Siehe S. 241 und 242). Hierbei ist im Anfang die Bindegewebsbildung ein sekundärer, nach Degeneration der Parenchymzellen auftretender Prozess, später aber tritt durch den Druck des die Gallengänge umgebenden schrumpfenden Bindegewebes in den am nächsten liegenden Parenchymzellen vorzugsweise eine einfache Atrophie auf.

Bei Einspritzung von Streptokokkentoxin leidet gewöhnlich der allgemeine Zustand der Tiere, sie fiebern und ihr Gewicht nimmt ab. Entweder erholen sich die Tiere oder auch verschlimmert sich ihr Zustand bis zu einer Art der Toxinkachexie.

Das Streptokokkentoxin übt eine hauptsächlich degenerative Einwirkung auf das Gewebe aus.

Bei Injektion dieses Toxins in den Ductus choledochus communis tritt Degeneration der Epithelzellen und Alteration des naheliegenden Bindegewebes ein. Dann degeneriren die am nächsten liegenden Parenchymzellen, wonach in mehr oder weniger unmittelbarem Anschluss daran ein kleinzellig infiltrirtes Bindegewebe hervortritt. In den Maschen desselben findet man mehr oder weniger alterirte Leberzellen; seine Fibrillen scheinen aufgeschwollen zu sein. Diese Veränderungen sind nahe der Injektionsstelle am meisten, weiter davon aber weniger ausgeprägt. Die Maschen in dem Bindegewebe werden allmählich kleiner und verschwinden schliesslich ganz. Der Prozess kann in einer vollständigen Cirrhose resultiren.

Bei Einspritzung des von mir bereiteten Staphylokokkentoxin in den Ductus choledochus communis leidet der allgemeine Zustand der Tiere nicht.

In den Gallengängen kommt es durch Zusammenschmelzen der Spitzen einiger von den Wänden hervorragenden Falten zur Bildung zahlreicher Schwestergänge, „neugebildeter Gallengänge“ (Sie S. 254 und S. 271).

Das interlobuläre Bindegewebe ist in einigen Fällen etwas aufgelockert und die am nächsten gelegenen Parenchymzellen etwas alterirt.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VII.

Fig. 1. Durchschnitt eines Gallenganges und einer Vene. (Versuch III; Der Ductus choledochus communis mit Staphylokokken inficirt; das Tier 4 Tage später getötet.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 1, Obj. E.

Fig. 2. Durchschnitt eines mit Eiter und Detritus gefüllten Gallenganges. (Versuch V; der Ductus choledochus communis mit Staphylokokken inficirt; das Kaninchen 18 Tage später getötet.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 1, Obj. A A.

Fig. 2 A. Entspricht A in Fig. 2. Oc. 2, Hom. Imm. $^1/_{12}$.

Fig. 3. Querschnitt eines weisse Blutkörperchen und abgestossenes Epithel enthaltenden Gallenganges. (Von demselben Versuch wie Fig. 2.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 2, Obj. E.

Fig. 4. Querschnitt eines von lockerem neugebildetem Bindegewebe gefüllten Gallenganges. (Von demselben Versuch wie Fig. 1.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 1, Obj. C.

Fig. 5. Querschnitt eines von neugebildetem Bindegewebe gefüllten Gallenganges (Versuch VI. Der Ductus choledochus communis mit Staphylokokken inficirt; das Tier 30 Tage später getötet.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 2, Obj. A A.

Fig. 5 A. Entspricht A in Fig. 5. v. Gieson. Zeiss. Oc. 2, Obj. E.

Fig. 6. Querschnitt eines von Granulationsgewebe gefüllten Astes der Vena hepatica. (Versuch XIX; Staphylokokken in das Leberparenchym injicirt; das Tier 7 Tage später getötet.) v. Gieson. Oc. 2, Obj. C.

Fig. 7. Querschnitt der aufgeschnittenen Gallenblase nebst dem am nächsten liegenden Lebergewebe. (Versuch IV; Ductus choledochus communis mit Staphylokokken inficirt; das Tier 8 Tage später getötet.) Eosin Methylenblau. Vergrösserung etwa zwei Mal.

Tafel VIII.

Fig. 8. Schnitt durch eine nach Injektion von Staphylokokken in das Leberparenchym pathologisch veränderte Partie. In der Mitte sieht man nekrotisirte Leberzellen nebst (blaugefärbten) Staphylokokkenhaufen. Um diese Partie herum reichlich (blaurotes) Bindegewebe und am äussersten das normale Parenchym. (Versuch XIX; das Kaninchen 7 Tage nach der Injektion getötet.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 3, Obj. a_2.

Fig. 8 A. Entspricht A in Fig. 8. Zeiss. Oc. 2, Hom. Imm. $^1/_{12}$.

Fig. 8 B. Entspricht B in Fig. 8. Zeiss. Oc. 1, Obj. E.

Fig. 8 C. Entspricht C in Fig. 8. Zeiss. Oc. 2, Obj. E.

Fig. 9. Querschnitt eines kleinen Gallenganges nebst am nächsten liegenden alterirtem Lebergewebe. (Der Ductus choledochus communis mit Streptokokken inficirt; das Tier 10 Tage später getötet.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 2, Obj. A A.

Fig. 9 A. Entspricht A in Fig. 9. Zeiss. Oc. 2, Obj. E.

Fig. 10. Querschnitt von vier Gallengängen und Längsschnitt eines Blutgefässes nebst ringsum liegendes, teilweise pathologisch verändertes Lebergewebe. (Versuch IV; Ductus choledochus comm. mit Staphylokokken inficirt; das Tier 8 Tage später getötet.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 2, Obj. A A.

Fig. 10 A. Entspricht A in Fig. 10. Zeiss. Oc. 2, Obj. E.

Fig. 11. Querschnitt der Wand eines Blutgefässes. An der inneren Seite der Wand findet man eine an derselben adhärirende Thrombenmasse, an der äusseren Seite ein in das normale Leberparenchym sich hervorschiebendes granulationsartiges Gewebe. (Versuch XIX; Staphylokokken in das Leberparenchym eingespritzt; das Kaninchen 7 Tage später getötet.) Fixirung in Flemming's Flüssigkeit. Safranin. Zeiss. Oc. 2, Obj. A A.

Fig. 11 A. Entspricht A in Fig. 11. Zeiss. Oc. 2, Obj. E.

Fig. 11 B. Entspricht B in Fig. 11. Zeiss. Oc. 2, Obj. E.

Fig. 12. Degenerirende Parenchymzellen. (Streptokokken in das Leberparenchym injicirt; das Kaninchen 1 Tag später getötet.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 3, Obj. E.

Fig. 13. Eine Streptokokken enthaltende Parenchymzelle, nebst den am nächsten davon gelegenen Zellen. (Streptokokken intravenös injicirt; das Kaninchen 1 Tag später getötet.) Boraxkarmin. Gram-Weigert. Zeiss. Oc. 2, Hom. Imm. $^1/_{12}$.

Fig. 14. Degenerirende Parenchymzellen und Streptokokken. (Streptokokken intravenös injicirt; das Tier 58 Tage später getötet.) Boraxkarmin. Gram-Weigert. Zeiss. Oc. 2, Hom. Imm. $^1/_{12}$.

Tafel IX.

Fig. 15. Querschnitt eines Gallenganges. Hervorragende Wandfalten (a und b). Beginnende Abscheidung von Tochtergängen (b). Ein „neugebildeter Gallengang" (c). (Versuch XX Staphylokokkentoxin in den Ductus choledochus communis injicirt, das Tier 4 Tage später getötet.) Flemming's Flüssigkeit. Safranin. Zeiss. Oc. 4, Obj. C.

Fig. 15 A. Entspricht A in Fig. 15. Zeiss. Oc. 4, Hom. Imm. $^1/_{12}$.

Fig. 16. Querschnitt eines Teiles des Ductus choledochus communis. Zahlreiche hervorragende Wandfalten und „neugebildete Gallengänge". (Versuch XXVI. Ductus choledochus communis mit Pneumokokken inficirt; das Tier 31 Tage später getötet.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 3, Obj. A A.

Fig. 17. Querschnitt eines wohl durch Zusammenschmelzen der freien Spitzen zahlreicher Wandfalten, mehrere „neugebildete Gallengänger" enthaltenden Gallenganges. (Versuch XXII Staphylokokkentoxin in den Ductus choledochus comm. eingespritzt; das Tier 60 Tage später getötet.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 1, Obj. A A.

Fig. 18. Querschnitt eines Teiles der Wand der Gallenblase. Zahlreiche hervorragende Wandfalten nebst durch Zusammenwachsen der freien Spitzen derselben entstandenen neugebildeten Räumen. Das Epithel stellenweise degenerirt. (Ver-

such IV; Staphylokokken in den Duct. choled. comm. eingeführt; das Tier 8 Tage später getötet.) Eosin Methylenblau. Zeiss. Oc. 3, Obj. A A.

Fig. 18 A. Entspricht A in Fig. 18. Zeiss. Oc. 3, Hom. Imm. $^1/_{12}$.

Fig. 19. Interlobuläres Bindegewebe (kleine Gallengänge enthaltend) nebst umgebenden Parenchym. (Versuch XXIV; Pneumokokken in den Ductus choledochus communis eingeführt; das Tier 4 Tage später tot gefunden.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 2, Obj. A A.

Fig. 19 A. Entspricht A in Fig. 19. In dem lockeren Bindegewebe findet man zahlreiche degenerirende Parenchymzellen oder nur Reste davon. Oc. 3, Obj. E.

Fig. 20. Schnitt durch eine nach Injektion von Pneumokokken in das Leberparenchym pathologisch veränderte Partie. (Das Tier 1 Tag später tot gefunden.) An der Grenze zwischen den stark alterirten und noch ziemlich erhaltenen Parenchymzellen (blaugefärbte) Haufen von Pneumokokken. Lithionkarmin. Gram-Weigert. Zeiss. Oc. 2, Obj. C.

Fig. 20 A. Entspricht A in Fig. 20. Zeiss. Oc. 3, Hom. Imm. $^1/_{12}$.

Fig. 21. Schnitt von einem Teil derselben Partie wie Fig. 20. Am innersten sehen wir ein Bindegewebsstroma, welches Kleinzellen und undeutliche Reste der Parenchymzellen enthält, am äussersten die dem Aussehen nach unveränderten Parenchymzellen, dazwischen degenerirende Parenchymzellen. Die Degeneration der Parenchymzellen wird von aussen nach innen immer deutlicher. (Pneumokokken in das Leberparenchym injicirt; das Tier 1 Tag später tot gefunden.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 3, Obj. C.

Litteratur.

1. Abelous. Sur l'action antitoxique des organes. Arch. de physiol. norm. et path. 1895.
2. Ackermann. Über hypertrophische und atrophische Lebercirrhose. Virch. Arch. Bd. 80. (1880).
3. — — Die Histogenese und Histologie der Lebercirrhose. Virch. Arch. Bd. 115. (1889).
4. — — Die pathologische Bindgewebsneubildung in der Leber. Abdruck aus des Festschrift der Facultäten zur 200-jährigen Jubelfeier der Universität Halle. (1894).
5. Andral. Grundriss der pathologischen Anatomie. Bd. II. (1830).
6. Arloing. Sur la présence d'une matière dans les bouillons de culture et dans humeurs naturelles où ont vécu certains microbes. Comp. rend. de l'Acad. des sciences Tome 106. (1888).
7. Aufrecht. Die diffuse Leberentzündung nach Phosphor. Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 23. (1897).
8. — — Experimentelle Lebercirrhose nach Phosphor. Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 58. (1879).
9. — — Die atrophische Lebercirrhose. Eulenburg: Real-Encyclopedie der gesammten Heilkunde. Bd. 13. (1897).

---

10. Babes. Über die durch Streptokokken bedingte Leberentartung. Virch. Arch. Bd. 136. (1894).
11. — — Bemerkungen über das Verhalten gewisser Organe gegenüber specifischen Infectionen. Berl. klin. Woch. 1899.
12. Beloussow. Über die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmac. Bd. XIV. (1881).
13. Becquerel. Recherches anatomico-pathologiques sur la cirrhose du foie. Arch. de méd. 1840 cit. nach 143 S. 741.
14. Bernabei. Über den Übergang pathogener Keime in die Galle und in den Darminhalt und über die Einwirkung, welche sie dabei erleiden. Ref. Centr. Bl. f. allgem. und pathol. Anat. 1892 S. 79.
15. Biedl und Kraus. Weitere Beiträge über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe. Centr. Bl. f. innere Medicin 1896.
16. Bignami. Sulla etiologia del' angiocholite suppurativa. Ref. i Centr. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1892 sid. 83.
17. Björkstén. Die Wirkung der Streptokokken und ihrer Toxine auf die Leber. Zieglers Beiträge. Bd. 25. (1899).

18. BJÖRKSTÉN. Zur Kenntnis der sogenannten neugebildeten Gallengänge. Nordiskt medicinskt Arkiv. 1901. Abt. II H. 2. W. 9.
19. — — Om Streptokokkens och dess toxins samt stafylokockens inverkan på lefvern (Diss). Helsingfors 1900.
20. BLOCQ et GILLET. Des cirrhoses graisseuses considerées comme hépatites infectieuses. Arch. gén. de méd. 1888.
21. BOIX. Le foie des dyspeptiques. Thèse. Paris 1894.
22. BOULLAND. Mem. de la Société méd. d'émulation 1826. Tom. III, sid. 170. Cit. nach 52 S. 215.
23. BOTIN. Thèse Paris 1894. Cit. nach 45 S. 160.
24. BRIEGER. Über Ptomaine. Berlin. klin. Woch. 1886.
25. — — Beitrag zur Lehre von der Mischinfection. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II (1886) S. 263.
26. BRIEGER und FRAENKEL. Untersuchungen über Bakteriengifte. Berlin. klin. Woch. 1890.

---

27. CARRIÈRE. Etude expérimentale des altération histologiques du foie et du rein produites par les toxines tuberculeuses. Arch. de méd. expérim. 1897.
28. CESARIS-DEMEL. Contribute allo stundio delle infezione sperimentale du stafilococco piogeno aureo. Gazetta medica di Torino 1894 S. 621. Ref. Baumgart. Jahresb. 1894 S. 34.
29. CHAMBARD. Lésion histologiques du foie consecutives à la ligature du canal cholédoque. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1877.
30. CHANTEMESSE et VIDAL. De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoide. Annal. de l'Instit. Pasteur. 1888.
31. CHARCOT. Leçons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins. 1882.
32. CHARCOT et LUYS. Comptes rend. de la Soc. de biol. 1859.
33. CHARCOT et GOMBAULT. Altérations du foie par ligature du canal cholédoque. Arch. de physiol. norm. et path. 1876.
34. — — — — Différentes formes de la cirrhose du foie. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1876.
35. CHARRIN. Dégénérescence graisseuse infectieuse expérimentale. Soc. de biol. 1890.
36. — — Hépatite expérimentale. Soc. de biol. 1893.
37. — — Toxines et lésions cellulaires. Soc. de biol. 1893.
38. — — Influence du protoplasma des cellules bactériennes sur la structure et fonctionnement du foie et du rein. Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1893 S. 554.
39. — — Modifications nutritives des cellules dépendent des sécretions bactériennes. Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1895.
40. — — Multiplicité des sécrétions d'un même microbe pathogène. Semaine méd. 1897.
41 CHARRIN et ROGER. Action antiseptique de la bile. Soc. de biol. 1886. Cit. nach 59 S. 27.
42. — — — — Angiocholites microbiennes expérimentales. Soc. de biol. 1891.
43. CHAUFFARD. Etude sur les abscés aréolaires du foie. Arch. de physiol norm. et pathol. 1883.
44. — — L'étiologie générale des cirrhoses du foie. Bullet. méd. 1889.
45. CLAUDE. Essai sur les lésions du foie et des reines déterminées par certaines toxines. Thèse. Paris 1897.
46 CLAUDE et PHISALIX. Sur une forme d'hépatite toxi-infectieuse expérimentale. La Semaine méd. 1899 S. 78.
47. COURMONT. Sur les propriétés des produites solubles du staphylocoque pyogène. La Semaine méd. 1894.

48. Courmont et Doyen. La substance toxique, qui engendre le tétanos résulte de l'action sur l'organisme récepteur d'un ferment soluble fabriqué par le bacille de Nicolaïer. Soc. de biol. 1893
49. — — — — De l'existence d'une substance strychnisante dans les muscles des animaux tétaniques. Soc. de biol. 1893.
50. Courmont, Doyen et Paviot. Des lésions hépatiques expérimentales engendrées par la toxine diphtérique. Arch. de phys. norm. et pathol. 1895.
51. Cornil. Note pour servir à l'histoire anatomique de la cirrhose hépatique. Arch. de physiol. norm. et path. 1874.
52. Cruveilhier. Traité d'anatomie pathologique générale. Tom. III. 1856.
53. Cygnaeus. Studien über den Typhusbacillus. Zieglers Beiträge. Bd. 7. (1890) S. 377.

54. Dinkler. Über Bindegewebs- und Gallengangsneubildung in der Leber bei chronischer Phosphorvergiftung und sog. acute Leberatrophie. Inaug.-Diss. Halle. 1887.
55. Dominici. Des angiocholites et cholécystites suppurées. Thèse. Paris 1894.
56. Donath. Über fiebererregende Bakterienprodukte. Atti dell' XI congresso medico internazionale. Roma 1894. Ref. Centralbl. f. Bact. und Paras. XV S. 898.
57. Duclaux. Chimie biologique. 1883.
58. Dungern. Über Cholecystitis typhosa. Münch. med. Woch. 1897.
59. Dupré. Les infections biliaires. Thèse. Paris 1891.

60. Ebert. Bacilläre Nekrose der Leber. Virch. Arch. Bd. 100. (1885).
61. Enriques et Hallion. Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes. Soc. de biol. 1894.

62. Falck. Über das Verhalten von Infectionsstoffen im Verdauungskanale. Virch. Arch. Bd. 93. (1883).
63. Flügge. Die Mikroorganismen. 1896.
64. Foà et Salvioli. Richerche anatomiche experimentale sulla patologia del fegato. Cit. nach 140 S. 117.
65. Fraenkel, A. Ein Fall von Leberabscess im Gefolge von Cholelithiasis. Deutsch. med. Woch. 1891.
66. Frerichs. Klinik der Leberkrankheiten. 1861.
67. Förster. Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie 1863.

68. Gabritshewsky. Sur les propriétés chimiotactiques des leucocythes. Annales de l'Instit. Pasteur. 1890.
69. Gamaleia. Les poison bactériens. 1892.
70. Gastou. Du foie infectieux. Thèse. Paris. 1893.
71. Gautier. Les toxines microbiennes et animales. Paris 1896.
72. Gerhard. Über Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindung. Arch. f. experimentelle Pathol. und Pharmac. Bd. 30 S. 1.
73. Gessner. Über die Bakterien im Duodenum des Menschen. Arch. f. Hygiene. Bd. 9. (1889).
74. Ghillini. Bakteriologische Studien über einige Formen des entzündlichen Processes in der Leber. Ref. Centr. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1891 S. 129.

75. GILBERT et CLAUDE. Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires. Soc. de biol. 1895.
76. GILBERT et DOMINICI. Angiocholite et cholécystite typhiques expérimentales. Soc. de biol. 1893.
77. — — — — Angiocholite et cholécystite cholériques expérimentales. Soc. de biol. 1894.
78. — — — — De l'angiocholite et de la cholécystite colibacillaires expérimentales. Soc. de biol. 1894.
79. — — — — Sur l'infection expérimentale des voies biliaires par le streptocoque, le staphylocoque doré et le pneumocoque. Soc. de biol. 1894.
80. GILBERT et FOURNIER. Maladies du foie. Traité de médecin (Brouardel et Gilbert). Tome V. (1898).
81. GILBERT et GIRODE. Contribution a l'étude bactériologique des voies biliaires. Soc. de biol. 1890.
82. — — — — Des angiocholites infectieuses ascendentes suppuratives. Soc. de biol. 1891.
83. GOUGET. Injections hépatiques expérimentales par le proteus vulgaris. Arch. de méd. expérim. 1897.
84. GRANDMAISON. Du rôle de la cellule hépatique dans la production des sclerose du foie. Thèse. Paris 1892.
85. GRISOLLE. Pathologie interne. 1855. Tome II.
86. GUBLER. Sur la cirrhose du foie. Thèse 1853. Cit. nach 88 S. 90.
87. GUINARD et ARTAUD. De la période latente des empoisonnements par injections veineuses des toxines microbiennes. Soc. de biol. 1895.

88. HANOT. Cirrhose hypertrophique du foie. Thèse. Paris 1876.
89. — — Congrès de la tuberculose. 1888. Semaine méd. 1888.
90. — — Note sur les taches blanches du foie infectieux. Soc. de biol. 1893.
91. — — Note sur les nodules du foie infectieux. Soc. de biol. 1893.
92. — — Les progrès méd. 1894. I.
93. — — Cirrhose hypertrophique biliaire avec ictère chronique considérée comme une cirrhose infectieuse. Atti dell XI congresso medico internazionale. Roma 1894. Vol. III.
94. — — Foie toxique. Semaine méd. 1894.
95. HANOT et GILBERT. Note sur les altérations du foie dans le choléra. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1885.
96. — — Sur les formes de la tuberculose hépatique. Arch. gén. de méd. 1889.
97. — — Sur la cirrhose tuberculeuse expérimentale. Soc. de biol. 1890.
98. HAYEM. Contribution à l'étude de l'hépatite interstitielle chronique avec hypertrophie. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1874.
99. HOLMFELDT. Über die Histogenese der durch Staphylokokkeninvasion hervorgerufenen Bindegewebsabscesse. Zieglers Beiträge. 1888.
100. HOMÉN. Experimentella undersökningar om inverkan af ligatur af gallgångarna å den biliära infektionen. Finska Läkares. Handl. 1894 und Centr. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1894.
101. HOMÉN und LAITINEN. Die Wirkung der Streptokokken und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark. Zieglers Beiträge. Bd. 25. (1899).

102. Janowsky. Beitrag zur pathologischen Anatomie der biliären Lebercirrhose. Zieglers Beiträge. Bd. XI S. 344.
103. Josselin de Jong. La cirrhose du foie. Thèse de Leide 1895. Recueil des travaux du laboratoire Boerhaave publié par Siegenbeek van Heukelom. Tome II. (1899).

104. v. Kahlden. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren. Zieglers Beiträge. Bd. 9. (1891).
105. — — Über acute gelbe Leberatrophie und Lebercirrhose. Münch. med. Wochenschrift. S. 1096.
106. Kelsch et Vaillard. Contribution à l'anatomie pathologique du choléra asiatique. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1885.
107. Kiernan. The anatomy and physiology of the liver. Philosophical Transactions. 1833.
108. Koch. Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Berlin klin. Woch. 1884.
109. Krawkow. De la dégénérescence amyloide et des altérations cirrhotiques provoquées expérimentalement chez les animaux. Arch. expérim. de méd. 1896.
110. Krönig. Die Genese der chronischen interstitiellen Phosphor-Hepatitis. Virch. Arch. Bd. 110. (1887).

111. Laënnec. De l'auscultation médiate. 1819. Tome I.
112. Laitinen. Über Streptococcustoxin und dessen Wirkung auf das Nervensystem. Centr. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. Bd. VII. (1896).
113. Lannelongue et Archand. Étude expérimentale des ostéomyélites à staphylocoques et streptocoques. Annales de l'Institut Pasteur. 1891.
114. Lapique. Toxine diphtérique et foie. Soc. de biol. 1896.
115. Laure et Honrat. Étude sur la cirrhose infantile. Rev. mens. des maladies de l'enfance 1887.
116. Legg. On the changes in the liver, which follows the ligature of the bileducts. St. Bartholomews hospital rep. vol. IX S. 161. Cit nach 29 S. 720.
117. Legry. Contribution à l'étude du foie dans la fièvre typhoide. Thèse. Paris 1890. Cit. nach 91 S. 857.
118. Lemaire. Du rôle protecteur du foie contre la généralisation colibacillaire. Arch. de méd. expérim. 1899.
119. Leubuscher. Einfluss von Verdauungssecreten auf Bakterien. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 17. 1890.
120. Leyden. Ein Fall von multiplen Leberabscessen in Folge von Gallensteinen. Charité Annal. 1886.
121. Litten. Über die biliäre Form der Lebercirrhose und den diagnostischen Werth des Icterus. Charité Annal. Bd. V. (1878).
122. Lubarch und Ostertag. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und Tiere. Vol. I. 1896.

123. Maffucci und Sirleo. Untersuchungen über die Leber bei Infektionskrankheiten. Ref. Centr. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1895 S. 342.
124. Manfredi et Traversa. Sull' azione fisiologica e tossica dei prodotti di coltora della streptococco dell' erisipela. Giornale internaz. della Scienze med. 1888. Ref. nach Baumgartens Jahresb. 1888 S. 26.

125. MANGELSDORFF. Über biliäre Lebercirrhose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 31. (1882).
126. MARMOREK. Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Annales d. l'Instit. Pasteur. 1895.
127. MAXIMOW. Über die experimentell hervorgerufene Amyloidentartung der Leber. Virch. Arch. Bd. 154. (1898).
128. MAYER. Über Veränderungen des Leberparenchyms bei dauerndem Verschluss des Ductus choledochus. Schmidts Jahrb. 1872. Tome II, S. 215.
129. MAZNY et MARCANO. De l'action de la toxine du staphylocoque pyogéne sur le lapin et des infections secondaires quelle détermine. La Sem. méd. 1894 S. 544.

130. NANOTTI. Sur de pouvoir pathogène des produites des staphylocoques pyogènes. Annales de microrg. (1891). Ref. Baumgart Jahresb. 1891 S. 24.
131. NAUNYN. Über das Vorkommen von Spaltpilzen in der Gallenblase. Deutsch. med. Woch. 1891.
132. NETTER. Présence de deux microbes pathogènes dans le choledoque. Progrès méd. 1886.
133. NETTER et MARTHA. De l'endocardite végétante ulcéreuse dans les affections des voies biliaires. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1886. II.

134. OPPOLZER. Bemerkunkungen über die granulirte Leber. Vierteljahrsschrift für die praktische Heilkunde. 1844.

135. PASTEUR. Sur le choléra des poules. Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Tome 90 (1880).
136. PEKELHARING. De la phagocytose. Semaine méd. 1889.
137. PERNICE und SCAGLIOSI. Über die Ausscheidung der Bakterien aus dem Organismus. Deutsch. med. Woch. 1892.
138. PETRONE. Recherches sur la dégénérescence amyloide expérimentale. Arch. de méd. expérim. 1898.
139. PHISALIX et CLAUDE. Sur une forme d'hépatite toxi-infectieuse expérimentale. Semaine méd. 1899.
140. PICK. Zur Kenntnis der Leberveränderungen nach Unterbindung des Ductus choledochus. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 11. (1890).
141. POROCHIN. Zur Frage über die pathologischen Veränderungen in den Organen nach dem Tode bei der Chloroformnarkose Ref. Centr. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol Anat. 1900.

142. QUINCKE und HOPPE-SEYLER. Die Krankheiten der Leber. 1899.

143. REQUIN. Élémens de pathologie médicale. Tome III. 1846.
144. — — Union méd. 1849. Cit. nach 88 S. 9.
145. RODET et COURMONT. De l'existence simultanée dans les cultures du staphylocoque pyogène d'une substance vaccinante précipitable par l'alcool et d'une substance prédisposante soluble dans l'alcool. La Province méd. 1891. Ref. Baumgart. Jahresb. 1892 S. 23.

146. Rodet et Courmont Etude expérimentale des substances solubles toxiques élaborées par le staphylocoque pyogène. Ruvue de médecin 1893. Ref. Centralbl. f. Bact und Paras. 1893 S. 612.
147. Roger. Action du foie sur les poisons. Thèse. Paris 1887. Cit. nach Traité de méd. (Charcot, Bouchard). Tome III. 1892.
148. — — Action des produits solubles du streptocoque de l'érysipèle. Soc. de biol. 1891.
149. — — Note sur une procédé d'injection dans les voies biliaires. Soc. de biol. 1891.
150. — — Produits solubles du streptocoque. Semaine méd. 1891.
151. — — Lésions hépatiques d'origine infectieuse. Soc. de biol. 1893.
152. — — Des lésions et des troubles hépatiques dans quelques infections. Atti dell XI congresso medico internazionale. Roma 1894.
153. — — Sur le rôle protecteur du foie contre infection charbonneuse. Soc. de biol. 1897.
154. — — Sur les effets des inoculations microbiennes dans les diverses parties du système circulatoire. Soc. de biol. 1898.
155. — — Abscès expérimental du foie. La Semaine médicale 1899 S. 350.
156. — — Le maladies infectieuses. Paris 1902.
157. Rokitansky. Handbuch der pathologischen Anatomie. Bd. III. 1842.
158. Roux et Yersin. Contribution à l'étude de la diphtérie. Annales de l'Instit. Pasteur. 1888.
159. Ruppert. Ein Beitrag zu pathologischen Anatomie der Leber bei Cirrhosis vulgaris. Ref. Centr. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1894.

---

160. Sabourin. Le foie tuberculeux. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1884. II.
161. Scagliosi. Die Rolle des Alkohols und der acuten Infektionskrankheiten in der interstitiellen Hepatitis. Virch. Arch. Bd. 145. (1896).
162. Schenk. Über Streptokokkenserum und über Streptokokkentoxin. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
163. Schiff. Sur une nouvelle fonction du foie et effet de la ligature de la veine porte. Arch. des sciences physiques et naturelles. Genève. Bd. 58. (1877).
164. Siegenbeek van Heukelom. Die experimentelle Cirrhosis hepatis. Zieglers Beitr. Bd. 20. (1896).
165. Sieveking. Zur pathologischen Anatomie der atrophischen Lebercirrhose Cent. Bl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1894.
166. Siredey. Contributions à l'étude des altérations du foie dans les maladies infectieuses. Revue de méd. 1886.
167. Steinhaus. Über die Folgen des dauernden Verschlusses des Ductus choledochus. Arch. f. experim. Pathol. und Pharm. Bd. 28.
168. Straus et Blocq. Étude expérimentale sur la cirrhose alcoolique du foie. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1887.

---

169. Teissier et Guinard. Lésions expérimentales du foie réalisées chez les animaux par injection intraveineuse des toxines microbiennes (pneumobacillaire, diphtérique principalement). Soc. de biol. 1895.
170. — — A propos des accidents consecutifs à l'injection des toxines dans la veine porte. Soc. de biol. 1896.
171. — — — — Recherches expérimentales sur les effets des toxines. microbiennes. Arch. de méd. expérim. 1897.
172. Todd. Abstract of clinical lecture on the chronic contraction of the liver. Med. Times and Gaz. 1857. Cit. nach Chauffard: Maladies du foie et des vois biliaires in Traité de médecin (Charcot, Bouchard, Brissaud). 1892. Tome III, sid. 824.

173. TSCHUDONOWSKY. Zur pathologischen Histologie der Leber bei Cholera und zur Lehre von der Lebercirrhose. Berl. klin. Woch. 1872.
174. TOUISSAINT. Théorie de l'action des bactéries dans le charbon. Comptes rend. d. l'Acad. des sciences. Tome 86. (1878).

175. VERIGO. Les globules bancs comme protecteurs du sang. Annales de l'Instit. Pasteur. 1892.
176. — — Développement du chranbon chez le lapin. Annales de l'Instit. Pasteur. 1894.
177. VIGNAL. Recherches sur les microorganismes des matières fécales, et sur leur action sur les substances alimentaires. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1887.
178. VIRCHOW. Ein Fall von schwerem, durch Gallensteine bedingten Icterus. Cit. nach 125 S. 522.

179. WAGNER. Die granulirte Induration der Leber. Arch. der Heikunde. Bd. 3. (1862).
180. WALKOW. Über das Verhalten der degenerativen und progressiven Vorgänge in der Leber bei Arsenikvergiftung. Virch. Arch. Bd. 126.
181. WEGNER. Der Einfluss des Phosphors auf den Organismus. Virch. Arch. Bd. 55. (1872).
182. WEIGERT. Versammlung deutscher Naturforscher und Aertze in Breslau. Berlin. klin. Woch. 1874.
183. WOLFF. Über entzündliche Veränderungen innerer Organe nach experimentell bei Thieren erzeugten subcutanen käsigen Heerden mit Rücksicht auf die Tuberculosenfrage. Virch. Arch. Bd. 67. (1876).
184. WYSS. Beitrag zur Histologie der icterischen Leber. Virch. Arch. Bd. 35. (1866).
185. WYSSOKOWITSCH. Über die Schicksale der in's Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hygiene. 1886.

186. ZAGARI. Sulla funzione antibatterica e antitossica del fegato. Atti dell' XI congresso medico internazionale. Roma 1894.
187. ZIEGLER. Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. 1892.
188. — — Über die Bedeutung der Phagocytose innerhalb der Gewebe des thierischen Organismus. Atti dell' XI congresso medico internazionale. Roma 1894. Bd. II Abt. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. S. 288.

IV.

Die Einwirkung der Staphylokokken und ihrer Toxine auf die Muskeln.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

D:r Max Björkstén.

In Anschlus an die im vorhergehenden Ausfatze (III) angeführten Versuche habe ich auch die Einwirkung der lebenden Staphylokokken und ihrer Toxine auf die Muskeln studirt.

Die Staphylokokken wurden in Bouillonkultur intravenös (in einer Ohrenvene), die Toxine subkutan unter Beobachtung aller nötigen Cautelen injicirt. Die angewandten Staphylokokken stammen von den Staphylokokken her, welche ich für die im vorhergehenden Aufsatze relatirten Versuche gebraucht habe. Für die Toxininjektionen brauchte ich nur Filtrate von mehreren (1 Monat bis 2 Jahre und 7 Monate alten) Bouillonkulturen, welche in Dosis von 7 bis 20 cm^3 injicirt wurden. In letzteren Falle wurden zwei Injektionen von 10 cm^3 mit einer Zwischenzeit von etwa 7 Tagen gemacht. Von den Kaninchen, welche mit lebenden Staphylokokken injicirt waren, stammten zwei von den Versuchsserien Ehrnrooths.

Die Muskeln, welche ich untersucht habe, sind: die Extensoren und Flexoren des Ober- und Unterschenkels, sowohl der vorderen als hinteren Extremitäten, die Bauchmuskeln, das Diaphragma, die Intercostales, die Rücken muskeln, und Musc. Supra- und Infraspinatus.

Die Muskeln wurden in Sublimat-Essigsäure-Salz-Lösung, in Müllerscher Lösung mit Zusatz von 10 % Formal sowie auch in Flemming's Lösung fixirt und danach in Alkohol aufbewahrt. Die Schnitte, nach Celloidineinbettung gemacht, sind nach v. Gieson mit Eosin-Hämotoxylin und mit Safranin gefärbt.

Die zur Einbettung bestimmten Muskelteile sind so ausgeschnitten, dass von den verschiedenen Muskelgruppen z. B. die Flexoren der vorderen und hinteren Extremitäten auf einmal ein grösseres Stück abgetrennt und in zwei Teile geschnitten wurde. Diese Teile wurden dann jede für sich eingebettet um sowohl Quer- als Längsschnitten zu bekommen. Es ist also unmöglich zu bestimmen, in welchen speziellen Muskeln die Veränderungen vorkommen, wohl aber ob dieselbe in Extensoren oder Flexoren u. s. w. zu finden sind. Eine nähere Bestimmung hat sich auch unnötig erwiesen, denn die Veränderungen kamen vollkommen diffus vor. Dies war in so hohem Grade der Fall, dass eine nähere Beschreibung der verschiedenen Muskelgruppen in den verschiedenen Fällen sich unnötig erwiesen hat. Ich werde darum unten einerseits die Veränderungen der Muskeln nach Injektion von Staphylokokkentoxin (Bouillonkultur-Filtrat) subkutan, andererseits die Veränderungen nach Injektion von lebenden Staphylokokken intravenös zusammenfassen.

I. Versuche mit Staphylokokkentoxine.

(Bouillonkultur-Filtrat.)

Der allgemeine Zustand der Tiere nach den Toxininjektionen war in sehr bedeutendem Grade gestört. So magerte z. B ein Tier, binnen 15 Tagen nach einer Injektion von 5 cm^3 Filtrat von 1,300 gr. bis zu 1,000 gr. und ein anderes binnen 33 Tage von 2,350 gr. bis zu 1,600 gr. Die Temperatur war überhaupt nicht erhöht, doch kamen dann und wann Steigerungen bis zwischen 40,0 ° C und 41,0 ° C vor, bei einigen auch praemortale subnormale Temperaturen (35,2 ° C) vor.

Die Tiere lebten 15 bis 93 Tage nach der ersten Injektion. Sämtliche Tiere starben infolge der Injektionen ohne das irgend eine andere Ursache nachgewiesen werden konnte.

Sektionsergebnis.

Bei den Obduktionen wurde bemerkt, dass die Tiere sehr abgemagert waren, die Muskeln eine eigentümliche Trockenheit zeigten und ihre Farbe oft

heller als normal war. Die Leber zeigte bisweilen kleine gelbe Flecken, die Milz war oft vergrössert und die Lungen etwas blutgefüllt. Von den inneren Organen angelegten Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In den Muskelfasern trifft man ziemlich bedeutende Veränderungen an. Sehr oft ist die Querstreifung der Muskelfasern undeutlich oder sogar ganz verschwunden. An einigen Stellen sind die Muskelfasern deutlich verschmälert, an anderen wieder zugeschwollen. Zwischen denselben findet man hier und da Ansammlungen von Kleinzellen und Fibroblasten. Das zwischen den Muskelfasern vorkommende Perimysium internum scheint schon 15 Tage nach der Operation etwas, später (nach etwa 90 Tage) sehr viel reichlicher als normal vorzukommen, und die Muskelfasern von einander zu drängen. In den früheren Stadien sind die Blutcapillaren erweitert und ihre Endothelzellen stellenweise geschwollen. Hier und da in früheren Fällen findet man auch eine (sogar nicht ganz unbedeutende) Blutung sowohl ausserhalb als innerhalb des Sarcolemma, so dass sogar die Kontinuitet der einzelnen Muskelfasern hier und da von Blut ganz abgebrochen sein kann. An einigen Stellen finden wir (schon nach 15 Tagen) die Muskelsubstanz in grössere oder kleinere ziemlich homogene Schollen zerfallen, oder auch können die Muskelfasern ganz verschwinden, und von einem sehr lockeren, Kleinzellen und Fibroblasten enthaltenden Bindegewebe ersetzt sein. Von diesem Bindegewebe dringen Fibrillen zwischen die naheliegenden Muskelfasern ein. In der am nächsten zu diesem Bindegewebe gelegenen Muskelsubstanz findet man stellenweise eine Menge stark gefärbter (Muskel-)Kerne, welche reihenweise angeordnet sind. Stellenweise findet man Teile von einzelnen Muskelfasern in eine ziemlich homogene oder feinkörnige Masse umgewandelt. An anderen Stellen findet man von dieser Masse nur Reste während der Sacrolemmaschlauch beinahe leer und ziemlich zusammengefallen ist; stellenweise kommen Vacuolen vor. An anderen Stellen sind die Muskelfasern dagegen stark angeschwollen, haben ihre (in Querschnitten) eckige Form verloren und sind mehr rund. Auch ihre Farbe ist besonders inmitten der Faser hell und die Muskelsubstanz scheint hyalin oder wachsig degenerirt zu sein. In späteren Stadien (nach 33 Tagen und mehr) finden wir dagegen viele Muskelfasern atrophisch und das zwischen denselben liegenden Bindegewebe hier und da vermehrt und stellenweise mehr oder weniger kleinzellig infiltrirt, locker oder von etwas festerem Aussehen. Fettige Degeneration kommt in meinen Fällen gar nicht vor.

II. Versuche mit lebenden Staphylokokken.

In allen Versuchen mit lebenden Staphylokokken wurde den Kaninchen eine Bouillonkultur (0,5 cm^3) in eine Vene eingespritzt. Die Tiere starben etwa 3 bis 4 Wochen später. Sie waren sehr abgemagert (Ein Tier magerte von 2,000 gr. bis zu 1,300 gr., ein anderes von 1,650 gr. bis zu 1,000 gr.). Die Temperatur stieg nicht über 39,7° C. fiel aber während des letzten Lebenstages bis zu 35,3° C. herab.

Sektionsergebnis.

Die Tiere sehr abgemagert. Von inneren Organen nichts Bemerkenwertes. Die von den inneren Organen angelegten Kulturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Blutcapillaren sind meistens erweitert. Das Bindegewebe ist an mehreren Stellen wenigstens scheinbar vermehrt und kann in demselben Präparat sowohl sehr locker sein als auch ein ziemlich festes Aussehen zeigen. Oft ist es etwas kleinzeilig infiltrirt. Die Muskelfibrillen zeigen sehr bedeutende Veränderungen. Stellenweise ist die Querstreifung undeutlich oder ganz verschwunden. Die Muskelfasern sind in grössere oder kleinere, reihenweise nach einander liegende Bruchstückchen zerfallen. An anderen Stellen wieder ist die Muskelsubstanz in mehr oder weniger homogene oder feinkörnige Massen umgewandelt. Stellenweise findet man diese Umwandlung von einer Vermehrung der Muskelkerne und einer kleinzelligen Infiltration begleitet. An anderen Stellen sieht man von den Muskelfasern nur mehr oder weniger undeutliche Reste, welche in dem Sarcolemma eingeschlossen sind oder auch ist dasselbe leer und geschrumpft. Vacuolen kommen hier und da vor. An anderen Stellen wieder ist die Muskelsubstanz in wachsige oder hyaline Schollen umgewandelt. Hier und da sieht man ein lockeres, Reste der Muskelfasern enthaltendes Bindegewebe, welches auch (stellenweise sehr reichlich) Kleinzellen und Fibroblasten enthält. Fettige Degeneration kommt in meinen Fällen nicht vor.

Vergleichen wir nun die Resultate der mit lebenden Staphylokokken und der Staphylokokkentoxin (Bouillonkulturfiltrat) gemachten Versuche so finden wir,

dass sie eine überraschend grosse Übereinsteimmung mit einander zeigen. In beiden finden wir in den Muskelfasern primäre, degenerative Veränderungen, oft von einer kleinzelligen Infiltration begleitet. Hauptsächlich scheint eine wachsige oder hyaline Degeneration vorzukommen, niemals aber habe ich in meinen Fällen eine (deutliche) fettige Degeneration gefunden. Dies scheint mir sehr eigentümlich, denn wie wir wissen, ist dies eine Degenerationsform welche bei den Infektionskrankheiten ziemlich regelmässig vorkommt.

Eine andere bemerkenswerte Thatsache ist, dass obwohl ein Tier bis 93 Tage nach der Toxininjektion lebte, deutliche Regenerationsvorgänge in den Muskeln doch nicht zu finden waren, wenn nicht die oben an einigen Stellen vorkommende reihenförmige Anordnung der Muskelkerne als eine solche zu betrachten ist. Dies hängt aber wahrscheinlich von dem sehr heruntergekommenen allgemeinen Zustande ab.

Das Bild dieser Muskelkrankheiten charakterisirt sich also hauptsächlich durch primäre, degenerative Veränderungen in der Muskelsubstanz, kleinzellige Infiltration, in früheren Stadien Blutungen (oft innerhalb des Sarcolemma), und schliesslich eine Auflockerung und wenigstens scheinbare Vermehrung des Bindegewebes.

Abscesse in den Muskeln habe ich weder nach Injektion lebender Staphylokokken noch Staphylokokkentoxin gefunden, auch wie gesagt, keine deutliche Regenerationsvorgänge, wohl aber eine Vermehrung des Bindegewebes zwischen den Muskelfasern.

Schliesslich bleibt mir noch übrig zu erwähnen, dass ich der Kontrolle wegen einige Mal verschiedene (bis über 3 Jahr alte) Bouillonen in gleichen Dosen wie die der angewandten Filtrate der Staphylokokkenkulturen subkutan eingespritzt habe. Die Tiere, welche bis 105 Tage am Leben gelassen wurden, waren die ganze Zeit gesund und zeigten von Anfang an keine Abmagerung. Bei der Obduktion konnte nichts Abnormes gefunden werden, und auch die mikroskopische Untersuchung zeigte keine degenerative Veränderungen in den Muskeln, hier und da schien aber eine unbedeutende, kleinzellige Infiltration (besonders in früheren Fällen) vorhanden zu sein.

ORIGINAL UNIVERSITY LIBRARY

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IX.

Fig. 22. Längsschnitt aus einem Teile der Flexoren des Unterarms: zahlreiche degenerirende Muskelfasern. (Staphylokokken intravenös injicirt: das Tier 25 Tage später getötet.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 3, Obj. A A.

Fig. 22 A. Entspricht A in Fig. 22. Zeiss. Oc. 3, Obj. E.

Fig. 23. Querschnitt eines Teiles der Flexoren des Oberarms. Geschwollene, degenerirende Muskelfasern. (Staphylokokkenkulturfiltrat subkutan injicirt: das Tier 32 Tage später tot gefunden.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 3, Obj. C.

Fig. 24. Längsschnitt eines Teiles der Extensoren des Unterschenkels. Degenerirende Muskelfasern. (Filtrat von Staphylokokkenbouillonkultur subkutan eingespritzt; das Tier 89 Tage später tot gefunden.) v. Gieson. Zeiss. Oc. 3, Obj. E.

V.

Die Einwirkung gewisser Bakterien und ihrer Toxine auf die Nieren und die Ausscheidung dieser Bakterien durch dieselben.

Von

D:r Osw. Streng.

Bei Experimenten, welche die Einwirkung der Bakterien auf die secretorischen Organe des Körpers, besonders die Nieren zu erklären versuchen, ist eine genaue Kenntniss der Bakterienausscheidung und ihrer Bedingungen von grosser Bedeutung. Die Ausscheidung der Bakterien durch die Nieren wird deshalb im ersten Teile dieser Arbeit behandelt.

Wie überall auf dem Gebiete der bakteriologischen Pathologie die Verschiedenheit zwischen der sozusagen direkten lokalen Bakterieneinwirkung und der Fernwirkung, welche die Bakterien nur durch ihre Toxine zustande bringen, sehr intressant und in mancher Hinsicht noch unerklärt ist, so bietet auch in der Pathologie der Nieren ein näheres Studium dieser Verhältnisse ein grosses Interesse dar. Es wird die verschiedene Einwirkung der Bakterien und ihrer vorher fertig gebildeten Toxine auf die Nieren im späteren Teile dieser Abhandlung näher berührt.

1.

Bevor ich meine Untersuchungen über die Ausscheidung der Bakterien durch die Nieren näher beschreibe, will ich hier, mit Hinweis auf eine von mir in diesem Frühjahr herausgegebene Dissertation [1]) in welcher

[1]) Streng: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung einiger Bakterien durch die Nieren. Dissert. Helsingfors 1902.

eine ausführliche historisch-kritische Darstellung der Frage sich findet, nur folgende Facta referieren.

Ebenso unentschieden wie die Frage über die Permeabilität intakter Nieren für Bakterien vor zwei Decennien war, ebenso unklar ist sie noch heute. Gleich wie damals hält noch ein Teil der Forscher auf ihre experimentellen Untersuchungen sich stützend, an der alten Cohnheimschen [1]) Auffassung fest, dass Bakterien, durch einen gleichsam physiologischen Prozess die intakte Niere passieren. Die eifrigsten Vertheidiger dieser Ansicht sind u. a. Biedl u. Kraus [2]), Klecki [3]), Pawlowsky [4]), Fütterer [5]).

Seitdem dagegen Wyssokowitsch [6]) durch seine methodischen experimentellen Untersuchungen den Zusammenhang zwischen der Bakterienelimination und den verschiedenen pathologischen Veränderungen in den Nieren nachwies, hat auch die Auffassung, dass Nierenveränderungen eine notwendige Bedingung, eine conditio sine qua non für diese Elimination seien, energische Verfechter gefunden, unter denen Berlioz [7]), Sorel [8]), Cotton [9]), Methin [10]), Opitz [11]) u. a. zu nennen sind. Zwischen diesen Extremen gruppieren sich diejenigen Forscher z. B. Scherrington [12]), Ribbert [13]), welche in der Bakterienelimination einerseits nicht das Resultat eines physiologischen Prozesses sehen, anderseits aber auch keine solche Verletzungen in den Nieren gefunden haben, die einen Durchtritt der Bakterien erklärlich machten.

Thatsachen aus der menschlichen Pathologie zeigen, dass Bakterien unter pathologischen Verhältnissen durch die Nieren in die Blase ausgeschieden werden können. Mit voller Evidenz geht zugleich z. B. aus Neumanns [14]), Petruschkys [15]), Richardsons [16]), Neufelds [17]) Untersuchungen hervor, dass die Ver-

---

[1]) Cohnheim: Vorlesungen über allg. Path. Bd. II, s. 297.
[2]) Biedl et Kraus: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896.
[3]) Klecki: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897.
[4]) Pawlowsky: Zeitschr. f. Hygien. 1900.
[5]) Fütterer: Berl. kl. Wochenschr. 1899.
[6]) Wyssokowitsch: Zeitschr. f. Hygien. 1886.
[7]) Berlioz: Dissert. Paris. 1887.
[8]) Sorel: Dissert. Toulouse. 1896.
[9]) Cotton: Sitzungsbericht, d. K. Akad. der Wissensch. in Wien 1898.
[10]) Methin: Annales de l'institut Pasteur. 1900.
[11]) Opitz: Zeitschr. f. Hygiene. 1898.
[12]) Scherrington: Journ. of Path and Bact. 1893.
[13]) Ribbert: Deutsch. med. Wochenschr. 1889.
[14]) Neumann: Berl. klin. Wochenschr. 1888.
[15]) Petruschky: Centr. bl. f. Bakt. u. Parasit. 1898.
[16]) Richardson: Journ. of exp. med. 1898. Vol. 3.
[17]) Neufeld: Deutsch. med. Wochenschr. 1900.

änderungen, welche in den Nieren bei Bakterienausscheidung entstanden sein und diese Ausscheidung bedingt haben sollen, keineswegs unheilbar zu sein brauchen. Dieses ergiebt sich aus denjenigen Beobachtungen der genannten Forscher, in denen das Vorhandensein von Bakterien im Harne mit dem Vorhandensein von Albumin in demselben zusammenfällt, die Patienten aber trotzdem gesund worden sind.

Inwiefern Bakterien bei dem Menschen auch ohne Veränderungen der Nieren aus denselben zur Blase gelangen, ist auf klinischem Wege noch nicht entschieden worden. Zwar existieren eine Menge von Beobachtungen über das Vorkommen von Bakterien im Harn, ohne dass in demselben solche Veränderungen nachgewiesen werden konnten, welche Verletzungen der Nieren direkte angedeutet hätten. Siehe z. B. Terriles [1]) Untersuchungen. Da sich die Existenz kleinerer Nierenveränderungen gut denken lässt, ohne dass dieselben gleich aus der Harnuntersuchung zu erschliessen waren, und da es anderseits unmöglich ist beim Menschen die Nieren und ihre stufenweisen Veränderungen direkt in loco zu untersuchen, so dürften klinische Untersuchungen die Frage über die Möglichkeit des Bakteriendurchtrittes durch intakte Nieren schwerlich definitiv beantworten können. Die endgültige Entscheidung dieser Frage, muss daher wohl der experimentellen Pathologie überlassen werden.

Von der Voraussetzung ausgehend, dass die einander widersprechenden Resultate der einzelnen Forscher nicht darauf beruhen können, dass die Bakterien ohne bestimmte Regel sich verschieden verhalten sollten, sondern dass die ungleichen Resultate wahrscheinlich auf den verschiedenen Untersuchungsmethoden beruhen, habe ich bei meinen Versuchen, wie aus Folgendem hervorgeht, nicht nur die Mängel und Fehler anderer Forscher nach Möglichkeit zu vermeiden versucht, sondern auch um dieselben auf eine möglichst breite Basis zu stellen, systematisch mit grossen Serien gearbeitet und die Qualität und Quantität der eingespritzten Bakterien systematisch verändert. Ferner habe ich meine Versuchstiere immer unmittelbar vor der Harnuntersuchung getötet, um die Fehlerquellen, welche eine Katheterisierung der Tiere bei solchen Untersuchungen mitführen muss, zu vermeiden; dadurch habe ich auch in höherem Grade die bakteriologische Untersuchung des Harnes mit der histologischen Prüfung der Nieren intim kombinieren können; deshalb bin ich aber auch genötigt gewesen zu meinen Experimenten über 200 Versuchstiere aufzuopfern.

[1] Terrile: Centr. bl. f. allg. Path. 1900.

Methodik.

Bei Experimenten, welche den Zweck haben die besprochene Frage von der Fähigheit der Nieren Bakterien physiologisch zu secernieren zu bearbeiten, ist es notwendig, dass die Versuchstiere so wenig Seiteneingriffen wie möglich ausgesetzt werden. Deshalb muss bei dergleichen Versuchen erstens die Narkose vermieden werden. Die Einwirkung von Chlorophorm, Aether, Chloral u. a. narkotischen Stoffen auf die Sekretionsthätigkeit der Nieren ist bis jetzt keineswegs so exakt festgestellt, dass Resultate, welche aus Versuchen, die unter dem Einflusse der Narkose gemacht wurden, gewonnen sind, zu beweisenden Schlüssen hinsichtlich der *physiologischen Nierensekretion* berechtigen. So sagen z. B. Babacci et Bebi [1]), dass der Harn nach Chlorophormnarkose in 18,89 % der Fälle Albumin enthalte, und dass ätherisierte Tiere Nierenveränderungen, welche in hämorrhagischer Nephritis mit vorzugsweise angegriffene Glomeruli bestehen und zahlreiche Blutungen in den Nieren zeigen. Aus den Untersuchungen von Biedl und Kraus [2]) geht auch der keinesfalls unwesentliche Einfluss, welchen die Narkose auf die Harnsekretion ansübt, hervor.

Allerhand komplicierte, mehr oder weniger grobe Operationen, wie Laparatomien, Nierenexstirpationen u. a. grössere chirurgische Eingriffe, müssen wohl auch dazu beitragen, die Resultate zu trüben und ihnen die Beweiskraft zu nehmen, weshalb sie auch so viel wie möglich zu vermeiden sind.

Schon eine, im allgemeinen so unschuldige Operation, wie die Katheterisierung der Versuchstiere, sollte meiner Ansicht nach, auch vermieden werden. Abgesehen von der grossen Gefahr für Bakterienverunreinigungen aus der Urethra, welche die Resultate unklar machen könnten, thue ich es aus zwei Gründen. Erstens weil ich der Ansicht bin, dass das Versuchstier so wenig wie möglich beunruhigt werden soll. Wir wissen ja bereits aus der menschlichen Pathologie, dass die Harnabsonderung von psychischen Reizungen beeinflusst wird. Es ist ja möglich, dass das Festbinden eines Kaninchens an dem Operationstisch, mit nachfolgenden Manipulationen bei Ausführung der Katheterisierung, keinen nennenswerten Einfluss auf die Circulationsverhältnisse in der Niere ausübt, jedenfalls muss jedoch eine derartige gezwungene Situa-

[1]) Babacci et Bebi: Centr. bl. f. allg. Path. 1897.
[2]) Biedl u. Kraus: Loc. cit.

tion auf das Kaninchen beunruhigend wirken, besonders wenn diese Operation von Zeit zu Zeit wiederholt wird.

Ausser dieser möglichen psychischen Reizung mit nachfolgenden Cirkulations- und Sekretionsstörungen finde ich die Katheterisierung kontraindiciert wegen der grossen Gefahr von Blutbeimischungen. Es ist wohl möglich, wie z. B. FALTIN [1]) behauptet, eine Kaninchenblase steril zu katheterisieren; er selbst hat dieses zu wiederholten Malen gethan; eine ganz andere Sache ist es aber, die Blase eines inficierten Tieres so zu katheterisieren, dass keine Blutungen entstehen. Infektion mit einem pathologisch wirkenden Virus ruft nämlich eine ziemlich starke Blutkongestion zu den inneren Organen, auch den Nieren und der Blase, hervor, wie unzählige Mal konstatiert worden ist. Unter solchen Verhältnissen wiederholte Katheterisierungen der Blase auszuführen, ohne Risse in den Wänden der hyperämischen und succulenten Blutgefässen, mit nachfolgenden Blutungen in der Urethra hervorzurufen, dürfte mindestens sehr schwer sein. Für noch schwerer muss es wohl angesehen werden, unter solchen Verhältnissen Dauerkatheter in der Urethra liegen zu lassen ohne direkte Blutbeimischungen zu verursachen. Vornehmlich aus diesem Grunde, finde ich eine wiederholte Katheterisierung kontraindiciert bei der Erörterung der Frage von der Fähigkeit der Nieren, Bakterien zu secernieren.

Bei der Ausführung solcher Experimente ist eine möchlichst peinliche Kontrolle der Versuchsresultate wünschenswert. Deshalb ist es natürlich geeignet, die Richtigkeit der Resultate von den Kulturuntersuchungen zu bestätigen, wenn man, beim Konstatieren der Bakterien im Harne nach der Infektion, gleichzeitig das Vorkommen der Bakterien und ihre Lokalisation in den Nieren mikroskopisch und kulturell untersucht. Zugleich mit dem Harn die Nieren zu untersuchen, hat ausserdem den grossen Vorteil, dass die von den Bakterien hervorgerufenen, stufenweise geschehenden Veränderungen im Nierengewebe, wenigstens zum Teil verfolgt werden können; dass die Beschaffenheit der Nieren vor und nach der Bakterienelimination durch dieselben näher studiert werden kann, und dass die Möglichkeit einer Feststellung der Verhältnisse und Bedingungen dieser Elimination grösser ist, als wenn man sich nur, wie beinahe alle Forscher auf diesem Gebiete, damit begnügt, den Bakteriengehalt, die Bakterienlokalisation in den Nieren und die Veränderungen derselben in einem *Endstadium* nach dem spontanen Tode der Versuchstiere zu konstatieren, wo die Bakterien schon vor längerer Zeit aus den Nieren eliminiert und in der Blase konstatiert worden waren.

[1]) FALTIN: Diss. H:fors. 1897.

Leider lässt sich eine derartige Untersuchung nicht an demselben Kaninchen wiederholen. Indem man grosse Mengen von Kaninchen anwendet und mit denselben serienweise experimentiert, wird die Realisation des von mir ausgesprochenen Wunsches ermöglicht. Allerdings hat ein derartiges Experimentieren in Serien den grossen Nachteil, dass sich die individuellen Verschiedenheiten trotz gleich grosser Dosen des Infektionsvirus nicht berechnen lassen. Durch Benutzung mehrerer derartigen Serien, können jedoch die Wirkungen der individuellen Verschiedenheit in gewissem Masse reduciert werden.

Bevor ich den Gang meiner Experimente näher beschreibe, möchte ich noch ein paar allgemeine Gesichtspunkte hervorheben, welche meiner Ansicht nach, von denjenigen, die sich früher mit ähnlichen Untersuchungen beschäftigt haben, zu wenig beachtet worden sind, welche aber jedenfalls beachtet werden müssen, damit die Versuchsresultate so beweisend wie möglich werden. Ich habe in meiner Dissertation hervorgehoben, dass die Methode Methins [1]) jedesmal nur 10 Tropfen Harn zu untersuchen und auf Grund der Sterilität dieser Tropfen, auch auf die Sterilität der ganzen Harnquantität zu schliessen, leicht zu Fehlschlüssen führen kann. Ebenso können auch etwas grössere Harnquantitäten steril sein, ohne dass die ganze Harnmenge es ist. Deshalb bin ich der Ansicht, dass bei der Ausführung von Experimenten, welche die Klarstellung der Bakterienelimination durch die Nieren bezwecken, so grosse Harnquantitäten wie möglich kulturell untersucht werden sollten, um soweit wie möglich auch kleinere, durch die Nieren eliminierte Bakterienmengen nachweisen zu können.

Ein einfaches Konstatieren der Bakterien im Harne ist bei derartigen Untersuchungen nicht genügend. Es ist beinahe ebenso wichtig die relative Menge der ausgeschiedenen Bakterien zu kennen. Nehmen wir z. B. an, dass aus der Harnprobe nur eine Kolonie hervorwächst, so wird im Protokolle ein Plus verzeichnet; aus einer anderen Probe wachsen 1,000 Kolonien hervor und ein ähnliches Plus wird verzeichnet: das erste Resultat kann sehr gut ein auf Verunreinigung beruhendes Fehlresultat sein, und doch wird dieses, faktisch negative Resultat in Folge dieser ungenauen Notierung, sowohl für den Leser, wie für den Verfasser selbst, dem positiven Resultate von 1,000 Kolonien, welche die zweite Probe enthielt, gleichwertig sein.

Von diesen allgemeinen Beachtungen ausgehend, habe ich meine Experimente in der Hauptsache auf folgende Weise angestellt.

---

[1]) Methin: loc. cit.

Als Versuchstiere sind über 200 Kaninchen angewandt worden. Als Infektionsvirus habe ich hauptsächlich pathogene Bakterien benutzt, und zwar aus zwei Gründen, erstens weil die Eliminationsverhältnisse der nicht pathogenen Bakterien in der Pathologie eine minder wichtige Rolle spielen, und zweitens, weil die nicht pathogenen Bakterien bald schon im Blute aussterben, weshalb ein steriler Harn nach Injektion von nicht pathogenen Bakterien nicht zu der Annahme berechtigen kann, dass keine Elimination stattgefunden hat. Ausser dass diese Bakterien leichter im Organismus sterben könnten wäre es ja denkbar, dass die Bakterien in degeneriertem Zustande und vielleicht tot durch Harn ausgeschieden würden, ohne aus diesem Grunde in demselben kulturell konstatiert werden zu können.

Ich habe zu meinen Untersuchungen Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae, B. coli, B. typhi abd. und B. prodigiosus benutzt und meine Versuche serienweise so angeordnet, dass ich zu jeder Serie 5 Kaninchen, oder in Ausnahmfällen 2 mal 5 oder 3 mal 5 Kaninchen gebrauchte. Jedem Kaninchen von derselben Serie habe ich darauf, um die Resultate vergleichen zu können, dieselbe Menge derselben Bakterienkultur eingespritzt, wie näher bei der Beschreibung der verschiedenen Experimente angegeben wird.

Von dem Gesichtspunkte ausgehend, dass, wenn der Durchtritt der Bakterien durch die Nieren ein auf pathologischen Veränderungen beruhender Process ist, ein mehr virulenter Kulturstamm derselben Bakterienart wahrscheinlich rascher eliminiert werde, weil er natürlich schneller die erforderlichen Veränderungen in den Nieren hervorbringt, habe ich bei meinen Experimenten die Einwirkung, welchen verschiedene Virulenzgrade der Bakterien auf die Elimination derselben ausüben, zu beobachten gesucht, und zu diesem Zwecke den Tieren der verschiedenen Serien verschieden virulente Kulturstämme injiciert, wie es die Versuchsprotokolle zeigen. In derselben Weise und aus denselben Gründen habe ich die Menge der eingespritzten Bakterien in den verschiedenen Serien gewechselt.

Im allgemeinen habe ich auf den Untersuchungen anderer Forscher mich stützend, welche die Unschädlichkeit der Bouillon für Kaninchen zeigen, Bouillonkulturen der obengenannten Bakterien angewandt, weil eine 24 Stunden alte Bouillonkultur im allgemeinen die Bakterien gleichmässiger verteilt enthielt als z. B. eine Kochsalzaufschwämmung einer Agarkultur. Bei einigen vorbereitenden Versuchen, welche ich ausführte, zeigte es sich nämlich, dass nach Injektion einer derartigen Aufschwämmung leicht Embolien

und Blutungen in den Lungen entstanden, während eine vorsichtig injicierte Bouillonkultur relativ selten derartige Blutungen hervorrief.

Als Injectionslocus wurde in der Regel die längs dem äusseren Rande des Ohres laufende grosse Vene benutzt. Die Injektion geschah mit einer gewöhnlichen Pravaz-Spritze. Dass bei der Injektion auf Aseptik, resp. Antiseptik geachtet wurde, braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden.

Die Injektionen wurden auch zuweilen subkutan ausgeführt, doch geschahen dieselben wie gesagt am häufigsten intravenös, letzteres hauptsächlich aus dem Grunde, dass eine subkutane Injektion einen relativ unberechenbaren Faktor mit sich geführt hätte. Ist nämlich die Injektion intravenös gemacht, so kann ich annehmen, dass der Infektionsvirus beinahe unmittelbar auch zu den Nieren gelangt. Die Zeit, welcher es bei derselben für die Bakterienelimination durch die Nieren bedarf, wird natürlich durch die Zeit bestimmt, welche nach der Infektion vergeht bis die Bakterien im Harne oder in den Harnkanälen auftreten, während bei einer subkutanen Injektion ein nicht berechenbarer Teil dieser Zwischenzeit schon in Anspruch genommen wird um den Infektionsstoff in das Blut zu befördern, oft dringen die Bakterien garnicht in das Blutsystem und es entsteht nur eine lokale Abscesse. Bei subkutaner Injektion lässt sich die Menge der zu den Nieren gelangenden Bakterien nicht einmal annähernd bestimmen, während man bei einer intravenösen Injektion annehmen kann, dass dieselbe wenigstens annähernd der injicierten Menge proportionirt ist.

Nach verschiedenen Zeitintervallen nach der Infektion — wie später angegeben werden soll — wurden die Kaninchen jeder Serie durch einen Schlag in den Nacken getötet. In beinahe jeder Serie disponierte ich also über Kaninchen, welche getötet wurden ehe die Ausscheidung der Bakterien begonnen hatte, und auch über solche, in welchen die Ausscheidung schon eine Zeit lang gedauert hatte, als die Kaninchen getötet wurden. Die Tiere wurden schon am Tage der Infektion getötet, also im allgemeinen bevor eigentlich schwerere sichtbare Krankheitssymptome entstanden waren.

Die Obduktion wurde *unmittelbar* nach erfolgtem Tode vorgenommen. Mit Beobachtung aller aseptischen und antiseptischen Vorsichtsmassregeln wurden in gebräuchlicher Weise auf Agar Kulturen aus der Leber, beiden Nieren, dem Peritoneum, dem Blute und einige Mal auch aus der Milz und anderen Organen, angelegt. Die Kulturanlagen geschahen im allgemeinen so, dass aus dem linken Ventrikel konstant 3 Platinösen Blut in dieselbe Röhre ausgesäet wurden. Aus den Leber- und Nierengeweben wurden soweit möglich mit steifem Platina Draht gleichgrosse Stückchen und dabei auch 3 Ösen

Blut genommen und in je eine Röhre ausgesäet, dem Peritoneum entnahm ich für jede Röhre 5 Platinösen peritonealer Flüssigkeit, die stets in genügender Menge existierte.

Zuletzt erfolgte die Anlage von Kulturen aus dem Blaseninhalt nach folgender Methode. Nach Öffnung der Bauchhöhle wurde die Blase hervorgezogen und deren Vorderwand mit dem Glüheisen oder Paquelins Brenner so lange gebrannt, bis nicht nur die Oberfläche verkohlte, sondern der ganze gebrannte Teil der Blasenwand durch und durch in einen schwarzen Schorf verwandelt war, in welchem keine lebenden Bakterien existieren konnten. Mittelst steriler, feinspitziger Spritze wurde darauf durch die verkohlte Partie der Blase so gut wie die ganze Harnmenge entnommen und in Plattenkulturen auf Agar ausgesäet.

Im allgemeinen wurde bei kleinerer Harnquantität, als 5 cm^3, alles ausgesäet, bei grösseren Harnmengen der grösste Teil davon, wie dieses aus den Specialprotokollen hervorgeht. Der Harn wurde gewöhnlich in Mengen von $^1/_2$ cm^3 auf jede Platte ausgesäet, es kamen jedoch immer auch kleinere Portionen der Kontrolle wegen zur Anwendung, so dass vom Harn derselben Tiere oft 20 Plattenkulturen gemacht wurden. Der nicht kulturell untersuchte Harn wurde darauf zu chemischer und auch mikroskopischer Untersuchung gebraucht, soweit die Harnmenge es zugab.

Die Anzahl der sowohl aus den verschiedenen Organen als aus den Harnproben hervorgewachsenen Kolonien wurde wo möglich durch Zählung festgestellt.

Jede Niere wurde gleich bei der Obduktion aufgehoben und Stücke derselben wurden in 96 % Formalin, Sublimat und Flemmingscher Lösung gehärtet. Ein Teil wurde auch in der von Cornoy — van Gehuchten angegeben Mischung von 6 Teilen absoluten Alkohols, 3 Teilen Chlorophorm und 1 Teil Eisessig gehärtet, in welcher die Stücke aus den Nieren 1 Stunde lagen und darauf in 96 % Alkobol übergeführt wurden. Bisweilen wurde auch eine Mischung von 90 Teilen Müllersche Lösung mit 10 Teilen Formalin als Härtungsflüssigkeit benutzt. Ebenso ist eine Menge von Stücken in Altmans Lösung gehärtet worden. Die Stücke aus den Nieren wurden in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Lithion-Karmin und Gram-Weigert, Gram-Weigert allein, Löffler allein oder zusammen mit Eosin, und van Gieson gefärbt. Oft habe ich auch Heidenhains Eisenhämatoxylin, Karbolfuchsin, Gentiana-Violett, und die von Sauer [1]) angegebene Methode mit Eisenalaun, Häma-

[1]) Sauer: Arch. f. mikr. Anatomie. 1895.

toxylin und Rubin S. und zuweilen Nissls Methode angewandt. Die Flemming-Präparate sind mit Saffranin und die Altman-Präparate mit Säurefuchsin gefärbt worden.

Bevor ich über meine Experimente näher Bericht erstatte, will ich schon jetzt einen Umstand hervorheben, welcher gegen das Anlegen von Kulturen post mortem aus der Blase angeführt worden ist Biedl und Kraus [1]) z. B. meinen, die Bakterien könnten in solchem Falle leicht übersehen werden. Sie finden es nämlich möglich, dass die Bakterien in dem an Nahrung armen Kaninchenharne zu Grunde gehen könnten. Da ich bei der Prüfung meiner Resultate näher auf diese Frage eingehe, so will ich hier nur erwähnen, dass ich eine Menge von Kontrollversuchen gemacht und gefunden habe, dass alle Bakterien, mit welchen ich experimentiert habe auch nach mehrstündigem Verweilen in sowohl alkalischem als auch neutralem Harne kulturell gut nachgewiesen werden können, oft sogar in etwas vermehrter Anzahl. Ebenso hat ja auch z. B. Heller [2]) gezeigt, dass der Harn keineswegs ein schlechter Nährboden ist für mehrere Bakterienarten, wie B. staphylococcus, B. streptococcus, B. typhi u. a. „Das Wachstum der Mikroorganismen auf Harn war dem auf Fleischwasser analog.“

Zwar sahen Renault [3]), Hofmeister [4]), Lehmann [5]) den Harn für einen schlechten Nährboden an. So stark bakterienfeindlich ist jedoch der Harn sicherlich nicht, wie auch aus meinen Untersuchungen hervorgeht, dass die Bakterien, welche kurze Zeit vor dem Tode des Kaninchens in den Harn gelangten, bei der unmittelbar nach dem Tode vorgenommen Obduktion nicht kulturell im Harne nachgewiesen werden könnten. Aus diesen Gründen habe ich gemeint, die von mir benutzte Harnuntersuchungsmethode anwenden zu können, ohne allzu unsichere und unrichtige Resultate zu erzielen.

Oft habe ich auch, wie aus den Protokollen hervorgeht, die Blasenwand einer mikroskopischen Untersuchung unterworfen, um die Möglichkeit einer direkten Infektion zu erforschen.

---

[1]) Biedl et Kraus: loc. cit.
[2]) Heller: Berl. kl. Wochenschr. 1890.
[3]) Renault: Ref. nach Faltin.
[4]) Hofmeister: Fortschritte d. Med. 1893.
[5]) Lehman: Centralbl. f. Babt. u. Parasit. 1892.

Versuche mit Diplococcus pneumoniae.

Wie bei den experimentellen Untersuchungen im allgemeinen über die Ausscheidung der Bakterien durch intakte Nieren die Resultate sich widersprechen, so zeigen auch die Versuche über die Permeabilität der Nieren für Diplococcus pneumoniae grosse Verschiedenheiten. Die neuesten Untersuchungen sind von dem Schüler Wyssokowitsch' Kossowsky[1]) gemacht und zeigen, dass bei 42 Versuchen der Diplococcus nur drei Mal im Harne nachgewiesen werden konnte und schliesst sich daher Kossowsky an die oben relatierte Auffassung des Herrn Prof. Wyssokowitsch.

Zur Erforschung der Elimination des Diplococcus pneumoniae wurden von mir ausser einigen Kontrolltieren im ganzen 35 Kaninchen verwendet, auf 7 Serien so verteilt, dass zu jeder Serie — wie aus dem beigefügten Protokolle hervorgeht — 5 Versuchstiere verbraucht wurden. Gewicht und Temperatur der Kaninchen wurden jedes Mal vor Beginn des Experimentes bestimmt.

Zu meinen Injektionen wurde die ganze Zeit über, ausser zu der letzten Serie, derselbe stärkere Pneumococcusstamm benutzt, welcher von Prof. Homén im ersten Teil dieser Arbeit beschrieben ist. Seine Virulenz erwies sich gleich im Anfang meiner Versuche so gross, dass 1 cm^3 Bouillonkultur des reinkultivierten Bakteriums imstande war, ein mittelgrosses Kaninchen von 1,500 Gramm Gewicht in circa 12 Stunden zu töten.

Zu 4 Serien wurde der Diplococcus in diesem virulenten Stadium benutzt. Zu den zwei anderen kam allerdings auch derselbe Kulturstamm zur Anwendung, doch war dessen Virulenz vorher dadurch abgeschwächt, dass eine Agarkultur davon für einige Tage in den Thermostat bei 37° C. gestellt wurde, wobei die Virulenz in so hohem Grade herabging, dass 1 cm^3 Bouil-

[1]) Kossowsky: Diss. S:t Petersburg. 1898.

lonkultur desselben Diplococcusstammes dann bis drei Tage brauchte, um ein mittelgrosses Kaninchen zu töten.

Ausser diesem Bakterienstamme habe ich einen anderen Diplococcusstamm zur letzten Serie gebraucht. Dieser Diplococcus wurde gleich wie der früher benutzte aus den rostfarbenen Sputa eines Pneumonikers gewonnen und zeigte die gewöhnlichen Eigenschaften des Pneumococcus (Fraenkel). Die Virulens war ebenso stark wie die des ersten Stammes als dieser noch nicht abgeschwächt war.

Jedem Kaninchen wurde eine 24 Stunden alte Bouillonkultur dieses Diplococcus eingespritzt, in ebenso grossen Mengen aus demselben Bouillonröhrchen jedem zu derselben Serie gehörenden Tiere. Zu den verschiedenen Serien wurden verschiedene Mengen von 0,2 bis 5 cm^3 und, wie erwähnt, verschieden virulente Bouillonkultur angewandt, wie dieses aus den Versuchsprotokollen und ihrer Zusammenstellung hervorgeht.

Um die verschiedenen Resultate besser mit einander vergleichen zu können, tötete ich alle meine Versuchstiere nach denselben Zeitintervallen in allen 7 Serien. So wurden die resp. Versuchstiere in jeder Serie durch einen Nackenschlag $^1/_2$, 1, 3, 6 und 10 Stunden nach der Infektion getötet.

Im übrigen verliefen diese Experimente vollkommen in Analogie mit dem allgemeinen Gange meiner Experimente, welchen ich im vorhergehenden Kapitel beschrieben habe.

Zufällige kleine Verunreinigungen aus der Luft, sind in den Protokollen nicht angegeben. Wenn aber bei Prüfung der Kulturen Zweifel entstanden, ob die Kolonien, welche ich in den verschiedenen Organen oder dem Harne nachweisen konnte, wirklich Pneumokokken waren, oder nur andere, zufällige Beimischungen, so wurde selbstverständlich immer Differentialdiagnose in üblicher Weise gemacht. Die zweifelhaften Kolonien wurden herausgenommen, von neuem auf verschiedene Nährmedien ausgesäet und untersucht, weshalb die von mir in jedem speciellen Falle angegebenen Mengen von Kolonien möglichst genau die faktische Anzahl von in jedem Falle hervorgewachsenen Pneumokokken zeigen.

Die Bakterien nahmen im allgemeinen in Schnitten gut Farbe an, sowohl nach Gram-Weigerts als auch nach Löfflers Methode. Doch zeigte es sich am geeignetsten, bei Anwendung der Löfflerschen Methode das Methylenblau einen ganzen Tag bis zwei Tage wirken zu lassen, damit die Diplokokken besser hervortreten sollten. Eine deutliche Kapsel konnte im allgemeinen in Schnitten nicht nachgewiesen werden.

Im allgemeinen war das Vorkommen der Bakterien in den Geweben spärlicher als man auf Grund der kulturellen Untersuchungen erwarten konnte,

welches vielleicht darauf beruht, dass die Bakterien in gewissem Masse eine Degeneration durchgemacht hatten und daher nicht so leicht tingiert werden konnten.

Aus den meisten Nieren machte ich bis 40 Schnitte und habe sie alle durchgesucht. Weil die in nachfolgender Beschreibung der Experimente gefundenen Veränderungen der Nieren nur Ausnahmsweise in allen Schnitten gesehen werden konnten, sind also die in den Protokollen genannten Veränderungen so zu verstehen, dass dieselben nur in einigen Schnitten vorhanden waren.

Serie I.

Jedem Tiere wurde eine intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 derselben 24 Stunden alten Bouillonkultur gemacht, von welcher 1 cm^3 genügt, binnen etwa 12 Stunden ein mittelgrosses Kaninchen zu töten.

I. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde $^1/_2$ Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Das Kaninchen trächtig. Die inneren Organe stark blutgefüllt, besonders die Leber und die Milz, die Nieren dagegen weniger. Die Blase beinahe leer, so dass nur einige Tropfen zur bakteriologischer Untersuchung genommen werden konnten.

Das Resultat der bakteriologischen Untersuchung:

Perit. —
Leber $+\infty$ [1])
Blut $+\infty$
L. Niere $+\infty$
R. Niere $+\infty$
Harn —
Embr. Blut $+5$.

Das Resultat der histologischen Untersuchung:

Die l. Niere zeigt überall die kleinen Blutgefässe stark erweitert, besonders in den Glomeruli, welche sonst ein normales Aussehen haben. Keine Blutung. Keine kleinzellige Infiltration, keine Degeneration der Zellen der gewundenen oder der geraden Kanäle nachweisbar. Die Flemming-Präparate zeigen keine Fettdegeneration. Schwach gefärbte Pneumokokken sind in den feinsten Kapillaren zerstreut. In den Harnkanälen sind keine Kokken sichtbar, weder in den gewundenen, noch in den geraden. Die Kapselräume der Glomeruli sind auch frei von Bakterien, welche statt dessen ziemlich reichlich in den Blutgefässen der Glomeruli, sowohl frei als auch in den Leukocyten, vorkommen.

---

[1]) Das Zeichen ∞ wird der Kürze wegen anstatt des Wortes „unzählig“ gebraucht.

Die r. Niere noch stärker blutgefüllt als die linke. Stellenweise beginnende Fettdegeneration das Kapilarendothels. Sonst nichts Abnormes. Keine Kokken in den Harnkanälen, keine Blutung.

II. Gewicht 1,450 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 1 Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die Nieren haben ein normales Aussehen. Leber und Milz stark blutgefüllt. Darminhalt normal. Der Harn klar; die ganze Menge betrug 5 cm³, welche, mit Ausnahme einiger Tropfen, die mikroskopisch untersucht wurden und sich frei von Blutkörperchen zeigten, in 10 Portionen ausgesäet wurde.

Die bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut $+\infty$
Leber $+\infty$
L. Niere $+\infty$
R. Niere $+\infty$
Harn —

Die histologische Untersuchung:

Die l. Niere ist nicht stark blutgefüllt. Keine Blutungen nachweisbar. Die Zellenkerne ziemlich gut gefärbt. Einzelne Zellenkernen der gewundenen Kanäle sind jedoch schwächer gefärbt, einige sogar ganz ungefärbt. Keine kleinzellige Infiltration. Bakterien in den Harnkanälen nicht vorhanden mit Ausnahme einer Stelle, an welcher sich zwei Diplokokken in dem Lumen eines gewundenen Kanals fanden. Die Glomeruluskapillaren sind etwas mehr blutgefüllt als die übrigen und enthalten hier und da Bakterien, welche nie in der Glomeruluskapsel angetroffen werden. Sonst findet man ziemlich reichlich Bakterien in den grösseren Blutgefässen der Niere und im interstitiellen Bindegewebe. Die Bakterien sind nicht gut gefärbt. In einem Teil der Harnkanäle sieht man eine detritusartige Masse ohne nachweisbare Kerne. Flemmings Präparate zeigen eine ganz unbedeutende Fettdegeneration einzelner Zellen des Epithels sowohl der gewundenen, als auch der geraden Kanäle, und des Endothels der Kapillare.

Die r. Niere etwas mehr blutgefüllt als die linke, sonst von derselben Beschaffenheit wie diese.

III. Gewicht 1,300 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 3 Stunden nach der Infektion getötet. Blutüberfüllung der inneren Organe. Sonst nichts Abnormes. Die Blase enthielt 8 cm³ trüben Harn. Die Trübung bestand teils aus Schleim, teils aus Phosphaten. Einzelne Blutkörperchen in den Sedimenten, keine Cylinder, kein Albumin. 4 cm³ Harn wurden ausgesäet.

Die bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut $+\infty$
Leber $+\infty$
L. Niere $+\infty$
R. Niere $+\infty$

Die Harnplatten ergaben alle ein positives Resultat.

Harn	Harn	Harn	Harn	Harn	Harn	Harn	Harn
+100	+50	+10	+24	+115	+16	+35	+80

Die histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark blutgefüllt, auch die Kapillaren in den Glomeruli hyperämisch. Die Zellenkerne ziemlich gut erhalten. Einzelne Zellenkerne, besonders in den Tubuli contorti schwach oder garnicht gefärbt. Die meisten Glomeruli haben ein normales Aussehen, doch scheinen in einem Teile derselben einzelne Zellen der Bowmanschen Kapsel angeschwollen zu sein und sich sogar im Kapselraume gelöst zu haben. Sowohl das Epithel der Henleschen Schlingen als auch die Zellen der Tubuli recti machen bei der Härtung mit Formalin und Sublimat einen normalen Eindruck. Flemmingsche Präparate zeigten jedoch eine deutliche Fettdegeneration, besonders in den Epithelzellen der geraden Kanäle, während in den Tubuli contorti und in den Glomeruli die Fettdegeneration weniger entwickelt erscheint. Die Fettdegeneration ist bedeutend mehr entwickelt als bei N:o II. Weder Blutungen noch nennenswerte kleinzellige Infiltration können beobachtet werden. Eine der Nierenvenen ist thrombosiert. In einigen Harnkanälen und in den Glomeruluskapseln befindet sich eine körnige detritusartige Masse. Die Pneumokokken sind etwas besser gefärbt, als in N:o II, doch nicht vollkommen gut. Bakterien kommen ziemlich reichlich in den Blutgefässen und dem interstitiellen Bindegewebe vor. Auch in der Glomeruli habe ich einzelne Kokken nachweisen können, ebenso in den Tubuli contorti, während es schwieriger war dieselben in den grösseren Ausfuhrkanälen, die im allgemeinen leer zu sein schienen, zu finden. Weder in den gesunden Epithelzellen noch in den Leukocyten habe ich deutliche Bakterien nachweisen können. An zwei Stellen zeigen sich Bakterien zwischen zwei Epithelzellen eines Tubulus contortus, an einer Stelle ist ein einzelner Diplokokkus in der Mitte einer degenerierten kernfreien Epithelzelle in einem Tubulus contortus sichtbar.

Die r. Niere ist ebenso stark blutgefüllt wie die linke. Kleinere Blutungen zeigen sich hier und da im Parenchym, niemals aber in einem Harnkanale, wo rote und weisse Blutkörperchen ebenso wenig angetroffen werden, wie an der entsprechenden Stelle in der l. Niere. Im übrigen ist die Degeneration und das Vorkommen der Bakterien ungefähr gleich, wie in der l. Niere. Doch ist es mir nicht gelungen Bakterien, zwichen oder auf den Epithelzellen in dieser Niere nachzuweisen.

IV. Gewicht 1,100 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 6 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Temp. vor dem Tode 40,5° C. Starke Blutfüllung; keine Ecchymosen; die Nieren scheinen von normaler Blutfüllung und auch sonst normal zu sein. Die Blase enthielt 3 cm³ trüben Harn. 2 cm³ wurden in 4 Portionen, auf Agar ausgesäet. Der Rest wurde mikroskopisch untersucht und enthielt einzelne Blutkörperchen und in ungewöhnlich reicher Menge solche kleine fettähnliche Kügelchen, die gewöhnlich im Kaninchenharn vorkommen. Keine Cylinder, kein Albumin.

Die bakteriologische Untersuchung:

Perit + 50
Leber + ∞
Blut + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Harn	Harn	Harn	Harn
+ 20000	+ 15000	+ 12000	+ 15000 [1])

[1]) Aproximat. Zähle.

Der histologische Befund:

Die l. Niere nicht stark blutgefüllt. Hier und da im Nierenparenchym kleinere Blutungen. In den Harnkanälen hier und da, speciell in den grösseren Ausfuhrkanälen, einzelne rote Blutkörperchen. Die Zellenkerne mit einigen Ausnahmen ziemlich gut erhalten. In den Harnkanälen stellenweise eine detritusartige Masse. Die Fettdegeneration der Epithelzellen beschränkt sich hauptsächlich auf die Zellen der geraden Kanäle. Die Glomeruluskapselzellen sind oft angeschwollen und abgelöst; derartige losgelöste Zellen zeigen sich auch in den Harnkanälen. Beginnende kleinzellige Infiltration stellenweise um die Glomeruli und um die Kapillaren herum. Pneumokokken kommen reichlich, sowohl in Blutgefässen und im Bindegewebe, als auch in der Glomeruluskapsel und besonders in den Harnkanälen vor. Die Bakterien sind ziemlich gut gefärbt.

Die r. Niere zeigt ungefähr dieselbe Beschaffenheit wie die linke.

V. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 10 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion einige Stunden später. Das Peritoneum etwas injiciert, die Lungen etwas blutgefüllt. Im untersten Lobus der linken Lunge Pneumonie. Leber, Milz und Nieren blutgefüllt, sonst nicht zu bemerken. Die Blase enthielt $1\,^1/_2$ cm³ trüben Harn, das ganze Quantum wurde in 3 Portionen ausgesäet.

Die bakteriologische Untersuchung:

Perit. $+32$
Blut $+\infty$
Leber $+\infty$
L. Niere $+\infty$
R. Niere $+\infty$

Harn	Harn	Harn
$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$

Die histologische Untersuchung:

Die l. Niere ist blutgefüllt, kleinere Blutungen hier und da. Rote und weisse Blutkörperchen zeigen sich in der Kapsel einiger Glomeruli und hier und da in den Harnkanälen. Die Zellen der Glomeruluskapsel teils angeschwollen, teils abgestossen, auch die Zellen des Epithels der Harnkanäle stellenweise abgelöst. Die Zellenkerne sind ziemlich gut gefärbt, doch zeigen sich in ziemlich vielen Zellen die Kerne schlecht gefärbt, sogar entfärbt. Die Fettdegeneration ist nicht weit vorgeschritten, nur spärlich im Epithel der geraden Kanäle und im Kapillarendothel vorhanden. Die Zellengrenzen undeutlich, besonders in den Tubuli contorti. Sowohl in der Glomeruluskapsel als auch in den Harnkanälen findet sich, ausser Blutkörperchen und abgestossenen Epithelzellen, stellenweise auch eine detritusähnliche körnige Masse, welche oft Bakterien enthält. Ausserdem existieren Bakterien in den Blutgefässen, und ringsum im Bindegewebe. Stellenweise ziemlich viel Bakterien, besonders in den grossen Ausfuhrkanälen, doch nicht mehr als in N:o IV. Auch in dieser Niere sind die Bakterien ziemlich schwach gefärbt.

Die r. Niesre ist von derselben Beschaffenheit wie die linke. Die Blutungen etwas reichlicher. Weder in dieser noch in der linken Niere kleinzellige Infiltration. Zwischen zwei Epithelzellen eines gewundenen Kanälchens sieht man, wenigstens an einer Stelle, Pneumokokken.

Serie II.

Intravenöse Injektion in jedes Tier von 1 cm³ derselben 24 Stunden alten Bouillonkultur wie bei der Serie I.

VI. Gewicht 1500 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde ½ Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe blutreich. Die Nieren von normaler Blutfüllung. Peritoneum glatt und nicht injiciert. In der Blase 8 cm³ durch Phosphate getrübten Harnes; er enhält weder Albumin noch Blutkörperchen. 4 cm³ wurden in 8 Portionen ausgesäet.

Bakteriologische Uuntesuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
Milz + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Alle 8 Harnportionen steril.

Histologischer Befund:
Keine Blutungen in den Nieren, keine nennenswerte Degeneration der Epithelzellen. Die Flemming-Präparate zeigen eine beginnende Fettdegeneration im Endothel der Kapillaren und Epithel der Glomeruli. Die Glomeruluskapsel und die Harnkanälchen sind meistenteils leer, in einzelnen der grösseren Ausfuhrkanäle ist ein körniges Exsudat sichtbar. Gutgefärbte Bakterien zeigen sich in den Blutgefässen und stellenweise ausserhalb derselben in den Lymphkanälen zwischen den Tubuli contorti, sowie auch im Bindegewebe um die Blutgefässe herum, speziell in der Adventitia. In den Harnkanälchen sind keine Pneumokokken bemerkbar.
Die r. Niere ist normal, der Bakterienbefund hier ebenso wie in der linken. Das Flemming-Präparat nicht untersucht.

VII. Gewicht 1700 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 1 Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Keine Blutungen in den Lungen. Blutreichtum sowohl in der Leber als auch in der Milz und beiden Nieren. Peritoneum glatt, unbedeutend injiciert. Die Blase von trübem, reichlich Phosphate enthaltendem Harne stark ausgedehnt. Kein Albumin. Keine roten Blutkörperchen. 10 cm³ Harn wurden in 20 Portionen ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + 4
Alle 20 Harnportionen absolut steril.

L. Niere. Reiche Blutungen im Nierenparenchym; in den Epithelzellen oft trübe Schwellung, aber keine Fettdegeneration. Keine Blutungen im Inneren der Harnkanälchen oder in den Glomeruluskapseln. Kein bemerkenswertes Exsu-

dat in denselben. Schwach gefärbte Bakterien zeigen sich sowohl in den Blutgefässen als auch in den Saftkanälen des Bindegewebes zwischen den Tubuli. Weder in den Harnkanälchen noch in den Kapselräumen sind Bakterien bemerkbar.

In der r. Niere keine Blutungen, aber auch hier stellenweise trübe Schwellung. Keine Fettdegeneration. Wie in der l. Niere so auch hier Bakterien.

VIII. Gewicht 1700 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 3 Stunden nach der Infektion getötet. Die Obduktion unmittelbar darauf. Kleinere Hämorrhagien in den Lungen. Die inneren Organe stark hyperämisch. Das Peritoneum etwas injiciert (?). Darminhalt normal. Die Blase enthielt 3 cm³ trüben Harnes. Alles wurde in 6 Portionen ausgesäet.

Bakteriologischer Befund:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Alle 6 Harnportionen steril.

Histologischer Befund:

Die l. Niere sehr blutreich, hier und da kleinere Blutungen, welche sich stellenweise bis in die Harnkanälchen hinein erstrecken. Einzelne rote Blutkörperchen auch in den Kapselräumen der Glomeruli. Das Epithel der Nierenkanäle zeigt nichts abnormes, nur stellenweise unbedeutende Fettkörner im Epithel der geraden Kanäle (Fig. 11); die Zellengrenzen im allgemeinen deutlich, die Zellenkerne gutgefärbt. In den Harnkanälchen ein körniges, teils hyalines Exsudat, in welchem hier und da auch Blutkörperchen vorkommen. Die Bakterien, im allgemeinen gut gefärbt, aber äusserst spärlich vertreten. Nur nach wiederholtem Suchen sind sie in den Blutgefässen, in Gruppen zu zweien und dreien, anzutreffen. In den Harnkanälchen habe ich keinen einzigen Diplokokkus finden können, wohl aber einen solchen in einem Glomeruluskapselraume; dieser Glomerulus schien normal su sein, weder angeschwollene noch kernlose Zellen konnten in seiner Kapsel nachgewiesen werden. Keine kleinzellige Infiltration.

Die r. Niere gleichfalls sehr blutreich, im Inneren derselben kleinere Blutungen. Keine Fettdegeneration.

IX. Gewicht 2200 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 6 Stunden nach der Infektion getötet. Temp. kurz vorher 41,0° C. Obduktion unmittelbar nach der Tötung. Ecchymosen in beiden Lungen. Leber, Milz und Nieren sehr blutreich. Perit. etwas injiciert, enthält unbedeutend seröse Flüssigkeit. Der Harn durch Phosphate getrübt; albuminfrei; enthält einzelne rote Blutkörperchen. 5 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologischer Befund:

Perit. + 2
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Die verschiedenen Harnportionen ergaber folgende Resultate:
I —, II —, III + 3, IV + 1, V —, VI + 1, VII —, VIII —, IX —, X + 4.

Histologische Untersuchung:

In der l. Niere geringere parenchymatöse Blutungen, welche sich jedoch nicht bis in die Harkanälchen zu erstrecken scheinen; an zwei Stellen eine Blutung im Inneren des Glomeruluskapselraumes. Trübe Schwellung einiger Epithelzellen, sowohl in den Tubuli contorti als auch in den *Henle*schen Schlingen. Fettdegeneration der Zellen der geraden Harnkanälchen, sowohl in beiden Schenkeln der *Henle*schen Schlinge, als auch in den Tubuli recti. In den Epithelien der Tubuli contorti keine Fettdegeneration nachweisbar. Bakterien ziemlich reichlich, ziemlich gut gefärbt, kommen in den Blutgefässen, dem Kapselraume der Glomeruli und den Harnkanälchen vor, an leztgenannter Stelle jedoch in verschwindend geringer Anzahl. Auch ausserhalb der Blutgefässe Bakterien in den Lymphräumen vorhanden; zwischen zwei zu demselben Harnkanälchen gehörenden Zellen habe ich keine Bakterien finden können, trotzdem ich mehrere Präparate durchsucht habe.

Die r. Niere ist bakteriell der linken ziemlich gleich. Auch hier Bakterien äusserst spärlich in den Harnkanälchen, reichlicher aber in den Kapillaren und Lümphräumen, um die Tubuli herum. Blutungen konnten nicht nachgewiesen werden. Unbedeutende Fettdegeneration der Epithelien der geraden Harnkanälchen. Trübe Schwellung einiger Epithelzellen, speciell in den Tubuli contorti und der Glomeruluskapsel.

X. Gewicht 1650 Gram. Temp. 39,0° C. Das Kaninchen wurde 10 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Pneumonia bilateralis, Lungen und Milz blutreich, die Nieren sehr blutreich. Peritoneum glatt, etwas injiciert. Die Blase von 20 cm³ trüben, Phosphate enthaltenden Harnes ausgespannt. Vereinzelte rote Blutkörperchen, unbedeutende Spuren von Albumin. 3 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologischer Befund:

Perit. + 60
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Harn I + 15, II + 13, III + 6, IV + 16, V + 90, VI + 32.

Histologischer Befund:

L. Niere. Reiche Blutungen im Parenchym, stellenweise auch in den Harnkanälchen und Glomeruluskapselräumen. Stellenweise trübe Schwellung besonders des Epithels der Glomeruli. Fettdegeneration im Epithel der geraden Kanäle, ganz unbedeutend reichlicher im Endothel der Glomerulusblutgefässe und auch in der Intima der grösseren Blutgefässe. Stellenweise Zellenabstossung in den Harnkanälchen. Bakterien in den Blutgefässen reichlich vorhanden, auch ausserhalb derselben im Bindegewebe und in den Saftkanälen zwischen den Tubuli. Nur einzelne, ziemlich schwach gefärbte Kokken in den Harnkanälchen, speziell den grossen Ausfuhrkanälen, aber auch in den Glomeruluskapselräumen.

Die r. Niere von ungefähr derselben Beschaffenheit wie die linke, doch ist in ihr beinahe garkeine Fettdegeneration sichtbar.

Serie III.

Intravenöse Injektion in jedes Tier von 5 cm³ derselben Bouillonkultur, von welcher 1 cm³ ein mittelgrosses Kaninchen binnen 3 Tagen tötet.

XI. Gewicht 1500 Gram. Temp. 38,8° C. Das Kaninchen wurde $^1/_2$ Stunde nach der Infection getötet. Unmittelbar darauf Obduktion. Geringer Blutgehalt in den inneren Organen ausser in den Nieren. In der Blase 15 cm³ klaren Harnes; 10 cm³ wurden in 20 Portionen ausgesäet, der Rest chemisch und mikroskopisch untersucht und frei von albumin und Blutkörperchen gefunden.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Alle 20 Harportionen waren absolut steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere ziemlich blutreich, hier und da geringere Blutungen in das Innere von sowohl Glomeruli als auch Tubuli contorti und Tubuli recti. Die Endothelzellen der Kapillaren wie auch die Epithelzellen in der Bowmanschen Kapsel stellenweise angeschwollen. In den Kapselräumen Blutkörperchen und körniges Exsudat; ebenso in den grösseren Ausfuhrkanälen, wenn auch äusserst spärlich. Exsudatansammlungen nebst Blutkörperchen. Fettdegeneration, hauptsächlich im Epithel der geraden Kanäle, niemals im Epithel der Tubuli contorti. Die Bakterien, äusserst schwach gefärbt, scheinen etwas degeneriert zu sein und kommen hauptsächlich in den Kapillaren und den Bindegewebe sowie in den Safträumen zwischen den Tubuli, vor. Vereinzelte stark degenerierte Bakterien hier und da in den Harnkanälchen sichtbar.

Die r. Niere ungefähr von derselben Beschaffenheit wie die linke. Doch sind die Blutungen hier noch spärlicher. Die Fettdegeneration ungefähr von derselben Intensität, das Vorhandensein von Bakterien gleich wie in der l. Niere.

XII. Gewicht 1400 Gram. Temp. 39,2° C. Das Kaninchen wurde 1 Stunde nach der Infektion getötet, Obduktion unmittelbar darauf. Blutungen nicht bemerkbar. Anämie der inneren Organe, mit Ausnahme der Milz. In der Blase 5 cm³ Harn, derselbe ist klar, frei von Eiweiss und roten Blutkörperchen. 3 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologischer Befund:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
Milz + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Harn: I + 3, II —, III —, IV —, V —, VI —.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht sehr blutreich; eine Blutung in das Innere der Harnkanälchen nicht nachweisbar. Kapillarendothel stellenweise aufgequollen, im umgebendem Gewebe geringere Blutungen bemerkbar. Weder in den Harnkanälchen, noch in den Kapselräumen Blutkörperchen. Fettdegeneration des Epithels der Tubuli recti, stellenweise auch der Tubuli contorti (Fig. 10). Die Endothelzellen der Bowmanschen Kapsel etwas angeschwollen, einzelne Epithelzellen in den Tubuli contorti ohne Kern, die Zellengrenzen undeutlich. In den Harnkanälchen und den Kapselräumen der Glomeruli Exsudat und einzelne abgestossenen Epithelzellen. Gut färbbare Bakterien spärlich, in den Blutgefässen und den Safträumen (Fig. 9).

Die r. Niere etwas blutreicher; an einer Stelle eine kleinere Blutung in einem Harnkanälchen. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

XIII. Gewicht 1350 Gram. Temp. 38,6° C. Das Tier wurde 3 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar daraf. Kleinere Ecchymosen auf beiden Lungen. Anämie der inneren Organe, vielleicht infolge starker Blutung aus dem Ohr nach dem tötlichen Schlage in den Nacken und auf den Hinterkopf. Darrminhalt normal, keine Peritonitis. 6 cm³ Harn, von Phosphaten etwas getrübt, kein Albumin, einzelne Blutkörperchen. 3 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologischer Befund:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Harn: I —, II —, III + 1, IV —, V + 2, VI —.

Histologische Untersuchung:

L. Niere etwas anämisch. Keine Blutungen in den Glomeruli nachweisbar, in den grösseren Ausfuhrkanälen vereinzelte Blutkörperchen. Ziemlich reiche Fettdegeneration des Epithels, besonders der geraden Kanäle, stellenweise aber auch der gewundenen. In den Glomerulis keine Fettdegeneration. Sonst machen die Nieren einen ziemlich normalen Eindruck. Bakterien äusserst schwer nachweisbar, vereinzelte in den Saftkanälen und den Blutgefässen bemerkbar, scheinbar etwas degeneriert. Ein Paar Diplokokken nebst roten Blutkörperchen in einem gewundenen Harnkanälchen.

In der r. Niere befindet sich ebenfalls stellenweise Fettdegeneration des Epithels. Keine Blutungen. Keine Bakterien in den Harnkanälchen. Schwach gefärbte Bakterien hier und da im Blute sichtbar.

XIV. Gewicht 1400 Gram. Temp. 39,3° C. Temp. kurz vor dem Tode 40,3° C. Das Tier wurde 6 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. In beiden Lungen kleinere Ecchymosen. Geringer Blutgehalt in allen Organen. Normaler Darminhalt, keine Peritonitis. Die ganze Harnmenge, 3 cm³ wurde ausgesäet.

Bakteriologischer Befund:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Die Harnportionen: I —, II + 15, III + 16, IV —, V + 5, VI + 8.

Histologische Untersuchung:

In der l. Niere hier und da kleinere Blutungen, auch in das Innere der Harnkanälchen hinein und in den Kapselräumen der Glomeruli. Fettdegeneration ziemlich reichlich im Epithel der geraden und auch der gewundenen Kanäle. Die Zellenkerne des Epithels in den Tubuli contorti stellenweise ganz ungefärbt, die Zellengrenzen unsichtbar. Die Endothelzellen der Kapillaren und der Kapsel oft angeschwollen. In den Harnkanälchen Exsudat und abgestossene Epithelzellen. Die Bakterien treten einzeln in den Blutgefässen auf und sind ziemlich undeutlich gefärbt. So auch in dem Bindegewebe im Inneren der Saftkanäle. In den Harnkanälchen habe ich nur vereinzelte Bakterien in den grossen Ausfuhrkanälen, die übrigens nicht leer waren, sondern ein körniges Exsudat nebst einzelnen Blutkörperchen enthielten, nachweisen können.

In der r. Niere etwas grösserer Blutgehalt, sonst ist sie von derselben Beschaffenheit wie die linke.

XV. Gewicht 1050 Gram. Temp. 39,1° C. Temp. kurz vor dem Tode 40,1° C. Das Kaninchen wurde nach 10 Stunden getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Enteritis. Die l. Lunge blutreich. Kleinere Ecchymosen in Pleura und Pericardium. Leber, Milz und r. Niere sehr blutreich. Peritoneum glatt, unbedeutend injiciert. 1 cm³ beinahe klaren Harnes wurde in zwei Portionen ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. + 10.
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Die Harportionen: I + 3000, II + 3600.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Hier und da im Parenchym kleinere Blutungen. In den Kapselräumen und den Harnkanälchen einzelne Blutkörperchen. Fettdegeneration der Epithelzellen sowohl in Tubuli recti als auch Tubuli contorti. Die Endothelzellen der Kapillaren stellenweise aufgeschwollen, stellenweise fettdegeneriert, desgleichen das Epithel der Bowmanschen Kapsel. Die Bakterien wohlgefärbt sowohl im Blute als auch in den Harnkanälchen und dem Bindegewebe. Auch in den Kapselräumen hier und da einzelne Diplokokken bemerkbar. In den Harnkanälchen und den Kapselräumen Exsudat und abgestossene Zellen.

Die r. Niere wurde nicht untersucht.

Blasenwand normal. Bakterien in den Blutgefässen und auch in den Saftkanälen, aber nicht zwischen den vielschichtigen Epithelzellen.

Serie IV.

Intravenöse Injektion in jedes Tier von 2 $^1/_2$ cm^3 24 St. alter Bouillonkultur, von solcher Virulenz, dass 1 cm^3 davon binnen 3 Tagen ein mittelgrosses Kaninchen tötete.

XVI. Gewicht 1200 Gram. Temp. 38,8° C. Nach $^1/_2$ Stunde getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Keine Peritonitis, Darminhalt Normal. Einige kleinere Blutungen in der l. Lunge. Sonst nichts abnormes. In der Blase 6 cm^3 ziemlich klaren Harnes, kein Albumin, keine Blutkörperchen. 3 cm^3 Harn wurden in 6 Portionen ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Die Harnportionen waren alle steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere hat ein durchaus normales Aussehen. Keine Blutungen, keine Fettdegeneration. Keine trübe Schwellung. Wenige schwach gefärbte Bakterien in den Blutgefässen, stellenweise auch in den intertubulären Lymphräumen. Weder in den Zellen noch in den Harnkanälchen Bakterien mit Sicherheit nachweisbar.

Die r. Niere von demselben Aussehen und gleicher Beschaffenheit wie die linke. Die Bakterienlokalisation wie in der l. Niere.

XVII. Gewicht 1500 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 1 Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Alles normal, Blutgehalt der inneren Organe gering. In der Blase 12 cm^3 Harn, von Phosphaten getrübt, kein Albumin, kein Blut. 6 cm^3 wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untensuchung:

Perit. —
Blut + 60
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

In der l. Niere reichliche Blutungen. In den Harnkanächen einzelne rote Blutkörperchen. Keine Fettdegeneration. Geringe trübe Schwellung, speciell der Epithelzellen der Bowmanschen Kapsel. Keine kleinzelige Infiltration. In Blutgefässen und Lympräumen schwer färbbare, degenerierte Bakterien.

In der r. Niere nur unbedeutende Blutungen, keine Fettdegeneration; im übrigen derselbe Befund wie in den linken. Der Bakteriengehalt noch geringer. Auch in dieser Niere die Bakterien schwach gefärbt.

XVIII. Gewicht 1500 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 3 Stunden nach der Infektion getötet. Nichts abnormes, nur starker Blutgehalt. In der Leber vereinzelte Coccidien. In der Blase 2 cm³ beinahe klaren Harnes, alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:
In der l. Niere keine bedeutende Blutungen. Nur an einigen Stellen das Kapillarendothel etwas angeschwollen und rote Blutkörperchen ausserhalb der Kapillaren, doch niemals in den Harnkanälchen. Fettdegeneration ziemlich reichlich im Epithel der Ausfuhrkanäle und in den Bindegewebszellen der Umgebung. Bakterien in den Harnkanälchen garnicht sichtbar und lassen sich im Blut und in den Lymphräumen mit Schwierigkeit färben. Keine kleinzellige Infiltration.
Die r. Niere etwas mehr bluthaltig, etwas zahlreichere Blutungen in derselben, aber keine Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

XIX. Gewicht 1150 Gram Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 6 Stunden nach der Infektion getötet, Temp. kurz vorher 40,1° C. Obduktion unmittelbar darauf. Nichts abnormes, nur Hyperämie der inneren Organe. In der Blase circa 20 cm³ etwas trüben Harnes; er enthält Phosphate aber kein Albumin und keine roten Blutkörperchen. 5 cm³ Harn wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Die Harportionen:
I —, II —, III —, IV —, V + 1, VI —, VII —, VIII + 1, IX —, X —.

Histologische Untersuchung:
Blutgehalt d. l. Niere ziemlich normal, Blutungen nicht nachweisbar, doch finden sich in einigen grösseren Ausfuhrkanälen vereinzelte rote Blutkörperchen obwohl das Gewebe ringsumher normal ist und speciell keine Blutungen aufweist. Auch in den Glomeruli lässt sich Blutung nicht nachweisen. Geringe Fettdegeneration im Epithel der geraden Kanäle. Sonst nichts abnormes. Es gelang nicht, die Bakterien zu färben weder nach *Gram-Weigert* noch nach *Löffler*, *Kühne* u. a.
Die r. Niere etwas blutreicher als die linke. Keine Blutungen. Das Flemming-Präparat ist nicht untersucht. Bakterien sind nicht nachweisbar.

XX. Gewicht 1450 Gram. Temp. 39,1° C. Das Kaninchen wurde nach 10 Stunden getötet. Temp. kurz vorher 40,4° C. Obduktion unmittelbar darauf.

Die Milz stark vergrössert. Sonst nichts weiteres zu bemerken, als dass die inneren Organe stark hyperämisch waren. Die Blase ausgedehnt, enthielt 30 cm³ klaren Harn, dieser frei von Albumin, roten Blutkörperchen und Cylindern. 10 cm³ Harn wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + 100
R. Niere + ∞
Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:
Die Blutgefässe der l. Niere stark gefüllt, hier und da kleinere Blutungen, doch nicht in den Harnkanälchen, die leer sind. Beginnende Fettdegeneration im Epithel der geraden, stellenweise auch der gewundenen Kanäle. Bakterien hier und da in den Blutgefässen und dem Bindegewebe sichtbar, in einem Harnkanälchen einzelne, schwach gefärbte Diplokokken.
Die r. Niere noch mehr bluthaltig als die linke. Blutungen wie in der linken Niere. Fettdegeneration auch analog mit der linken. In den Harnkanälchen keine Bakterien wohl aber in den Blutgefässen und dem sie umgebenden Gewebe.

Serie V.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm³ 1 Tag alter Bouillonkultur von solcher Virulenz, dass 1 cm³ ein mittelgrosses Kaninchen binnen 12 Stunden tötete.

XXI. Gewicht 1,550 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde $^1/_2$ Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Blutreichtum in allen Organen. In den Lungen kleinere Blutungen. In der Blase 10 cm³ trüben Harn, der albuminfrei war aber reichlich Phosphate enthielt. 6 cm³ wurden augesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Alle 12 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:
Die l. Niere ziemlich stark blutgefüllt, doch sind keine Blutungen sichtbar. Fettdegeneration der Kapillarendothels, speciell in den Glomeruli. Sonst sind die Nieren normal. Bakterien kommen in den Blutgefässen, stellenweise auch in den Safträumen, niemals in den Harnkanälchen vor.

Die r. Niere völlig der linken gleich, doch ist Fettdegeneration auch im Epithel der Tubuli recti bemerkbar.

XXII. Gewicht 1,350 Gram. Temp. 39,3° C. Das Tier wurde 1 Stunde nach der Infektion getötet und unmittelbar darauf obduciert. Blutanfüllung in allen Organen, doch nicht so stark wie im vorhergehenden Falle, Darminhalt normal, keine Peritonitis. Die Blase enthielt 4 cm³ trüben Harn. Die ganze Menge wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Harn: I + 100, II + 152, III + 200, IV + 56, V + 75, VI + 100, VII + 120, VIII + 164.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark blutgefüllt. Hier und da kleinere Blutungen. In den Glomeruluskapselräumen stellenweise rote und einzelne weisse Blutkörperchen, desgleichen in den Harnkanälchen. Nur unbedeutende Fettdegeneration, speciell in den geraden Kanälen. Keine kleinzellige Infiltration. Stellenweise trübe Schwellung, besonders des Bowmanschen Kapselepithels. Bakterien sowohl in den Blutgefässen als auch in den Lympräumen, ebenso sowohl in den Kapselräumen als auch in den gewundenen und geraden Kanälen. Die Bakterien gut gefärbt (Fig. 6).

Die r. Niere ungefähr von derselben Beschaffenheit wie die linke, doch ist hier die Fettdegeneration etwas weiter fortgeschritten.

XXIII. Gewicht 1,500 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 3 Stunden nach der Infektion getötet und unmittelbar darauf obduciert. Blutanfüllung der inneren Organe, doch ist dieselbe in den Nieren nicht auffallend. Die Milz stark vergrössert. Keine Peritonitis. Darminhalt normal. In der Blase 10 cm³ neutralen Harn, ohne Blutkörperchen und Cylinder. 6 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

11 Harnportionen steril, aus einer wächst eine Pneumococcuskolonie hervor.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Keine Blutungen. Die Epithelzellen der Bowmanschen Kapsel stellenweise angeschwollen, so auch das Endothel der Kapillaren. Keine Fettdegeneration. Wie in den gewundenen Harnkanälchen, so befindet sich auch in den grösseren Ausfuhrkanälen eine detritusähnliche Masse. In den Kapselräumen abgestossene Epithelzellen. Das Epithel der Harnkanälchen scheint normal zu sein. Bakterien kom-

men in den Blutgefässen, den Lymphräumen und an einzelnen Stellen in den Tubuli contorti vor. In den grösseren Ausfuhrkanälen habe ich solche nicht gesehen.

Die r. Niere ist etwas mehr blutgefüllt, einzelne Blutkörperchen erscheinen in den Harnkanälchen, welche sonst ein normales Aussehen haben. Bakterien liegen hier und da zerstreut, ebenso in der l. Niere.

XXIV. Gewicht 1,000 Gram. Temp. 38,9° C. Temp. 6 Stunden nach der Infektion 39,3° C. Das Kaninchen wurde 6 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Starke Blutanfüllung in den inneren Organen. Die Milz stark vergrössert; Diarrhoe; keine Peritonitis. In der Leber Coccidien. In der Blase 1 cm³ trüben Harn; alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. + 13
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Harn I + ∞, II + 3,000.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark blutgefüllt, zahlreiche Blutungen hier und da, auch direkt in die Harnkanälchen und die Glomeruluskapselräume hinein. Rote Blutkörperchen in mehreren Ausfuhrkanälen sichtbar. Die Epithelzellen besonders in der Glomeruluskapsel angeschwollen und oft abgestossen. Auch in dem Epithel der Tubuli contorti etwas trübe Schwellung. Fettdegeneration besonders im Epithel der Henle-schen Schlinge. In den Harnkanälchen ausser Blutkörperchen stellenweise auch eine detritusähnliche Masse. Bakterien ziemlich gut gefärbt, sowohl in dem Blute als auch in den Safträumen und Harnkanälchen, von der Glomeruluskapsel bis zu den grössten Ausfuhrkanalen hinab (Fig. 7 u. 8).

Die r. Niere von völlig gleicher Beschaffenheit wie die linke.

XXV. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 39,1° C. Temp. 6 Stunden nach der Infektion 40,6° C. Das Tier wurde 10 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Blutanfüllung in allen Organen, Ecchymosen in dem Pericardium und der Pleura. In dem unteren Lobus der l. Lunge Pneumonie. Diarrhoe. Leichte peritoneale Injektion. In der Blase 2 cm³ etwas trüben, schwach alkalischen Harn; alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. + 10
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Harnportionen: I + 2,000, II + 1,500, III + 1,800, IV + 2,500.

Histologische Untersuchung:

Überall in der l. Niere reiche Blutungen. Blutkörperchen, sowohl in den Glomeruluskapselräumen, als auch in den Harnkanälchen. Trübe Schwellung, speciell

in den Epithelien der Glomeruluskapseln; beginnende Fettdegeneration in den Epithelien der Harnkanälchen, besonders der geraden. Die Zellenkerne äusserst unregelmässig gefärbt, mehrere Epithelzellen der Tubuli contorti und recti ohne gefärbten Kernen. Bakterien äusserst zahlreich vorhanden und gut gefärbt, sowohl in den Blutgefässen, als auch in den Safträumen und Harnkanälchen.

Die r. Niere ungefähr von derselben Beschaffenheit wie die linke, die Blutungen wenn möglich noch zahlreicher.

Serie VI.

Intravenöse Injektion in jedes Versuchstier von 5 cm³ Bouillonkultur von derselben Virulenz wie bei der Serie V.

XXVI. Gewicht 1,350 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde ½ Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. In beiden Lungen kleinere Blutungen. Die Leber stark blutgefüllt. Die übrigen Organe machen einen normalen Eindruck. In der Blase 7 cm³ trüben, schwach alkalischen Harn, welcher Phosphate, vereinzelte Epithelzellen und Detritusmassen, aber keine Blutkörperchen enthält. 4 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Die Harnportionen waren alle steril.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym. Einzelne rote und weisse Blutkörperchen hier und da in den Harnkanälchen sowie auch in den Glomeruluskapselräumen bemerkbar. Die Endothelzellen der Kapillaren etwas angeschwollen. Beginnende Fettdegeneration der Endothelzellen in den Kapillaren, sonst keine Fettdegeneration. Im Blute Bakterien, sowohl frei als auch in den Leukocyten. Ausserdem ziemlich gut gefärbte Bakterien in den Safträumen, zwischen den Tubuli und an ein par Stellen auch in den Harnkanälchen.

Die r. Niere etwas weniger blutgefüllt als die linke. Keine Blutungen, keine Bakterien in den Harnkanälchen; im übrigen der linken Niere gleich.

XXVII. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 1 Stunde nach der Infektion getötet. In den inneren Organen nichts abnormes. In der Blase 25 cm³ trüben, schwach alkalischen Harn, welcher Phosphate, Epithelzellen und Detritus, aber weder Albumin noch Blut enthält. 10 cm³ Harn wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Die Harnportionen: I + 3, II + 6, III + 1, IV + 3, V —, VI —, VII + 4, VIII + 2, IX —, X —, XI + 1, XII + 8, XIII —, XIV + 6, XV —, XVI + 3, XVII —, XVIII —, XIX —, XX + 10.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym. Blutkörperchen trotz wiederholter Untersuchungen weder in den Harnkanälchen noch Glomeruluskapselräumen nachweisbar. Unbedeutende Fettdegeneration der Kapilarendothel und Epithel in den Tubuli recti. Trübe Schwellung hier und da in den Epithelzellen der Glomeruluskapsel. Bakterien sowohl im Blute, frei und in den Leukocyten, als auch in den Saftkanälen und an einigen wenigen Stellen in den Tubuli recti und contorti. Die Bakterien ziemlich schwach gefärbt.

In der r. Niere keine Blutungen, alles erscheint normal. Keine Bakterien in den Harnkanälen.

XXVIII. Gewicht 1,850 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 3 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe schwach blutgefüllt, sonst nichts bemerkenswertes. Die Blase leer. Von der inneren Seite der feuchten Blasenwand wurde mit der Öse eine Probe genommen und ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + ∞
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞
Harn —

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark blutgefüllt. Kleinere Blutungen im Niereparenchym. An zwei Stellen zeigen sich Blutkörperchen in den grossen Ausfuhrkanälen, in welchen ausserdem detritusähnliche Massen und abgestossene Epithelzellen sichtbar sind. Fettdegeneration der Epithelzellen, sowohl in den geraden, als auch gewundenen Kanälen, und des Kapillarendothels. Keine kleinzellige Infiltration. Trübe schwellung besonders im Kapselepithel und stellenweise Abstossung desselben. Die Bakterien ziemlich gut gefärbt sowohl in den geraden als auch gewundenen Harnkanälchen und an einigen Stellen in den Glomerulis.

Die r. Niere ebenso wie die linke, nur etwas stärkere Blutfüllung und etwas reichere Blutungen.

XXIX. Gewicht 1,500 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 6 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Starke Blutfüllung in

allen Organen. Diarrhoe. Hämorrhagien in beiden Lungen. Die Blase enthielt ein paar Tropfen Harn. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut $+\infty$
Leber $-\infty$
L. Niere $+\infty$
R. Niere $+\infty$
Harn $+\infty$

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Reiche Blutungen im Nierenparenchym. Rote und weisse Blutkörperchen an mehreren Stellen in den Harnkanälchen und Kapselräumen. Das Endothel in den Kapillaren an mehreren Stellen angeschwollen, so auch das Epithel der Bowmanschen Kapseln; das Epithel in den Glomeruluskapseln stellenweise abgestossen. Keine Fettdegeneration im Epithel der Tubuli contorti, doch ziemlich reichlich im Epithel der geraden Kanäle und im Endothel der Kapillaren, auch in den Glomeruli. In den Harnkanälchen, speciell den Ausfuhrkanälen, aber auch in den Kapselräumen und den Tubuli contorti, ausser zahlreichen Blutkörperchen auch Detritusmassen und abgestossene Epithelzellen. Bakterien reichlich und gut gefärbt, oft in grossen Haufen in den Blutgefässen, sowohl frei als auch in den Leukocyten. Es befinden sich Bakterien auch in den Lymphräumen, stellenweise zwischen den Epithelzellen der Tubuli contorti und dem Endothel der Kapseln, sowie auch in den Harnkanälchen und Kapselräumen.
Die r. Niere ist der linken gleich.

XXX. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 38,9° C. Temp. 6 Stunden nach der Infektion 40,8° C. Das Tier wurde 10 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Starke Blutfüllung in allen Organen. Das Peritoneum stark injiciert. Die Blase enthielt $1cm^3$ trüben Harn. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. $+30$
Blut $+\infty$
Leber $+\infty$
L. Niere $+\infty$
R. Niere $+\infty$
Harn I $+\infty$, II $+\infty$

Histologische Untersuchung:

Reiche Blutungen in der l. Niere, oft direkt aus einem Kapillar in die Harnkanälchen hinein. Blutkörperchen in Harnkanälchen und Kapselräumen, welche ausserdem abgestossene Epithelzellen, Detritusmassen und Bakterien enthalten. Trübe Schwellung, sowohl in den Kapillarendothelien, als auch in den Epithelzellen der Kapseln und der Tubuli contorti, in welchen letzteren die Zellenkerne stellenweise ganz und gar ungefärbt sind selbst in ganzen Querschnitten von mehreren benach-

barten Tubuli. Fettdegeneration im Epithel der Tubuli recti. Sowohl innerhalb als ausserhalb der Blutgefässe wie auch in den Harnkanälchen, sind Bakterien vorhanden und stellenweise zu grossen Haufen zusammengeballt. Beginnende kleinzellige Infiltration um diese Bakterienanhäufungen herum. Die Bakterien liegen sowohl frei als auch in den Leukocyten, an einigen Stellen scheinen sie in den degenerierten Epithelzellen der Tubuli contorti, oft zwischen diesen zu liegen.

Die r. Niere ist noch stärker blutgefüllt als die linke, sonst jener gleich.

Serie VII.

Intravenöse Injektion von 0,2 cm³ 24 Stunden alte Bouillonkultur von Diplococcus pneumoniae, dessen Virulenz so gross war, das 1 cm³ ein mittelgrosses Kaninchen binnen 12 Stunden tötete.

XXXI. Gewicht 1,500 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde ½ Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Nichts abnormes. In der Blase 3 cm³ getrübten Harn, alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 12
Leber + 20
L. Niere + 3
R. Niere + 8
Harn —

Histologischer Befund:

Linke Niere normal. Keine Bakterien zu finden.
Rechte Niere auch normal. Vereinzelte Bakterien in den Blutgefässen.

XXII. Gewicht 1,200 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 1 Stunde nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Alles normal. In der Blase 10 cm³. klaren Harn. Alles wurde angesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 6
Leber + 25
L. Niere + 2
R. Niere —
Harn —

Histologische Untersuchung:

L. Niere ein wenig blutüberfüllt. Sonst nichts abnormes.
R. Niere gleich wie die linke. Bakterien nicht nachweisbar.

XXXIII. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 3 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. Sonst nichts abnormes. 4 cm³ klaren Harn in der Blase, alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 12
Leber + 60
L. Niere + 3
R. Niere + 5
Harn —

Histologische Untersuchung:

L. Niere hyperämisch. Keine Blutungen. Einige Endothelzellen der Kapillaren angeschwollen, sonst nichts zu bemerken. Vereinzelte schwach gefärbe Bakterien in den Kapillaren.
R. Niere gleich wie die linke.

XXXIV. Gewicht 1,450 Gram. Temp. 39,4° C. Das Tier wurde 6 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Nichts abnormes. In der Blase 10 cm³ beinahe klaren Harn. 6 cm³ wurde ausgesäet. 4 cm³ wurde zur mikroskopischen und chemischen Untersuchung benutzt und zeigte den Harn frei von Blutkörperchen und Albumin.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 8
Leber + 46
L. Niere + 10
R. Niere + 13
Harn —

Histologische Untersuchung:

L. Niere hyperämisch. Keine Blutungen. Fettdegeneration in den Epithelzellen der Tubuli recti. Sonst ist die Niere normal. Bakterien nur mit Schwierigkeit nachweisbar in den Kapillaren aber niemals in den Harnkanälen.
R. Niere normal. Bakterien gleich wie in der linken.

XXXV. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 10 Stunden nach der Infektion getötet. Die Temperatur kurz vor dem Tode 40° C. Obduktion unmittelbar darauf. Die Blase ist ausgedehnt, enthält circa 30 cm² ein wenig trüben alb. freien Harn. 10 cm³ wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 1
Leber + 20
L. Niere + 6.
R. Niere + 2.
Harn —

Histologische Untersuchung:

L. Niere hyperämisch. Kleinere Blutungen in der corticalis bemerkbar. Die Endothelzellen der Kapillaren angeschwollen keine Fettdegeneration. Die Harnkanäle enthalten vereinzelte abgestossene Epithelzellen. Bakterien nur in den Blutgefässen und Lymphräumen sichtbar.

R. Niere gleich wie die linke, doch sind keine Blutungen wahrnehmbar.

Ehe ich zur näheren Prüfung dieser Experimente mit Diplococcus pneumoniae schreite, bitte ich, zunächst die Resultate jeder Serie für sich, resümieren zu dürfen.

Serie I.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Bouillonkultur von Diplococcus pneumoniae. Die Tiere wurden nach $^1/_2$, 1, 3, 6 und 10 Stunden getötet. Trotz der Verschiedenheit im Gewichte der Versuchstiere — das Gewicht zwischen 1,100 und 1,250 Gram — wurden allen gleich grosse Mengen derselben Bakterienkultur injiciert. Man könnte allerdings behaupten, eines besseren Vergleiches wegen hätten die injicierten Bakterienmengen nicht absolut gleich, sondern dem Gewichte der Versuchstiere proportional sein sollen, doch habe ich, in Übereinstimmung mit z. B. Ehrnrooth [1]), häufig Gelegenheit gehabt bei Bestimmung des Virulenzgrades einer Kultur zu beobachten, dass ein grösseres Kaninchen oft genug keine beachtenswert grössere Wiederstandskraft besass, als ein kleineres, bisweilen sogar das Gegenteil. Deshalb habe ich, sowohl in dieser Serie als auch in den folgenden, das Princip befolgt, jedem zu derselben Serie gehörenden Versuchstiere, unabhängig von dem Gewichte, möglichst genau dieselbe Menge zu injicieren. Doch habe ich versucht, zu derselben Serie so weit möglich Kaninchen von gleicher Grösse auszuwählen.

Um auf die Serie I zurückzukommen, so enthalten Leber, Blut und Nieren aller Versuchstiere unzählige Kolonien von Diplococcus pneumoniae. Bei den Tieren I—III war das Peritoneum steril. Bei den Tieren IV u V wuch-

[1]) Ehrnrooth: Till kännedom om Traumats betydelse för uppkomsten af infektiösa cerebralåkommor. Thèse. Helsingfors. 1901.

sen dagegen Pneumokokken hervor. Der Harn war steril bei Tier II; bei I war die Blase beinahe leer, doch ergab die Untersuchung der wenigen Tropfen, welche sie dennoch enthielt, ein bakteriologisch steriles Resultat. Bei III—V war der Harn bakterienhaltig. Histologisch konnte, ausser kleineren Blutungen bei III—V, auch Fettdegeneration [1]) in sowohl Endothelzellen der Kapillaren als auch Epithelzellen, speciell der geraden Kanäle, nachgewiesen werden. Anschwellung sowohl der Endothel- als Epithelzellen ist stellenweise, besonders bei IV und V, zu verzeichnen.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung der Serie I. [2])

Bakterien nach	$^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	—	+ 54	+ 15500	+ ∞
im Blut	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
im Peritoneum	—	—	—	+ 50	+ 32
in d. l. Niere	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
in d. r. Niere	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
in d. Leber	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞

Da ich das grösste Gewicht auf das gleichzeitige Vorhandensein von Blut und Bakterien in den Harnkanälchen gelegt habe, bitte ich, eine Zusammenstellung über die Lokalisation der Blutungen und Bakterien in der Niere, wie aus untenstehendem Schema hervorgeht, resümieren zu dürfen.

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach $^1/_2$ St.		1 St.		3 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	+	—	+	+	+	+	+	+
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutungen	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+

[1]) Die Möglichkeit dass die Fettdegeneration schon früher vorhanden und also nicht durch die bakterielle Infektion bedingt war, kann natürlich nicht ausgeschlossen werden.

[2]) Die ungefähre Durchschnittzahl der Kolonien auf $^1/_2$ cm³ wird sowohl in dieser Serie, als auch in den übrigen, angegeben.

Serie II.

Das Gewicht der Kaninchen zwischen 1,500 und 2,200 Gram. Intravenöse Injektion von 1 cm³ Bouillonkultur von Diplococcus pneumoniae. Leber, Nieren und Blut enthielten bei allen Versuchstieren unzählige lebende Diplokokken. Das Peritoneum war steril bei VI—VIII; bei IX und X wuchsen Diplokokken. Der Harn steril bei VI—VIII. Bei IX waren 6 Harnportionen von je $^1/_2$ cm³ steril, in 4 ebenso grossen Harnportionen wuchsen einzelne Pneumokokken, auf $^1/_2$ cm³ Harn im Durchschnitt ungefähr + 1; bei X war der Harn bakterienhaltig, Durchschnittszahl ungef. + 29. Blutungen kamen bei VII—X vor. Blutkörperchen in den Harnkanälchen bei VIII—X. Fettdegeneration, obwohl verschiedenen Grades, bei VI und VIII—X. Die Bakterien gut gefärbt bei VI und VIII—X; in den Kapselräumen und den Harnkanälchen befinden sich Bakterien bei VIII—X, bei VIII jedoch nur an einer Stelle in der Glomeruluskapsel. Im allgemeinen kontrastiert das spärliche histologisch nachweisbare Vorhandensein von Bakterien, mit dem reichlichen kulturell nachweisbaren.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung der Serie II.

Bakterien nach	$^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	—	—	+ 1	+ 29
im Blut	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
im Peritoneum	—	—	—	+ 2	+ 60
in d. l. Niere	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
in d. r. Niere	+ ∞	+ ∞	+ 100	+ ∞	+ ∞
in d. Leber	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach $^1/_2$ St.		1 St.		3 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere.	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
Blutkörperchen	—	—	—	—	+	+	—	—	+	+
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+
Blutkörperchen	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutungen	—	—	+	—	+	+	+	—	+	+

Serie III.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,050 und 1,500 Gram. Intravenöse Injektion von 5 cm³ 24 St. alter Bouillonkultur, Virulenzgrad wie bei Serie IV. Reichlich Diplokokken in Blut, Leber und beiden Nieren, bei allen Versuchstieren XI—XV; Das Peritoneum steril bei XI—XIV; bei XV wuchsen 10 Pneumococcuskolonien aus Peritonealflüssigkeit hervor. Der Harn steril bei XI; bei XII—XV enthielt der Harn Pneumokokken. Aus den Versuchen XII—XIV geht die Notwendigkeit, bei den kulturellen Untersuchungen grosse Harnmengen zu gebrauchen, deutlich hervor. So findet man z. B. bei XIII, dass von den 3 Kubikcentimetern, die in 6 Portionen zu je $^1/_2$ cm³ ausgesäet wurden, nur zwei davon vereinzelte Pneumokokken enthielten. Hätte ich mich nun bei diesen drei Untersuchungen damit begnügt nur einen oder einige Tropfen Harn, ja sogar ein halbes Kubikcentimeter zu untersuchen, so hätte sich als Resultat ergeben können, dass der Harn absolut steril war, trotzdem ein anderes halbes Kubikcentimeter, wie z. B. aus dem Versuche XII hervorgeht, bis 3 Kolonien, bei dem Versuche XIV bei 16 Kolonien pro halbes Kubikcentimeter Harn enhielt. Histologisch konnten bei allen 5 Versuchstieren Bakterien nachgewiesen werden, obwohl schwach gefärbt und degeneriert, ausser im Versuche XV, wo die Bakterien reichlich vorkamen und gut gefärbt waren. In den Harnwegen waren bei allen 5 Versuchstieren Bakterien nachweisbar. Blutungen kamen in allen 5 Fällen vor, Blutungen in die Harnwege hinein und Blutkörperchen in denselben waren bei XI—XV vorhanden. Fettdegeneration und trübe Schwellung im Epithel der Harnwege, bisweilen auch im Endothel der Kapillaren bei den Versuchstieren nachweisbar.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung der Serie III.

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	$+^1/_2$ [1]	$+^1/_2$	+7	+3300
im Blut	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	+10
in d. l. Niere	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$
In d. r. Niere . . .	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$
in d. Leber	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$

[1]) Bedeutet 1 Kolonie auf 2 Platten. In Analogie sind auch in folgenden Tabellen die Anzahl der Kolonien und Platten durch Bruchzahle angegeben.

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach ½ St.		1 St.		3 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	+	+	−	−	+	−	+	+	+	
Blutkörperchen	+	+	−	+	+	−	+	+	+	
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	−	−	−	−	−	−	−	−	+	
Blutkörperchen	+	+	−	−	−	−	+	+	+	
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Blutungen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Serie IV.

Intravenöse Injektion von 2 ½ cm³ gleichvirulenten Pneumococcuskultur wie bei Serie III. Das Gewicht der Kaninchen schwankt swischen 1,150 und 1,500 Gram. Pneumokokken reichlich vorhanden im Blute bei XVI, XVIII—XX, in der Leber bei allen 5 Versuchstieren, in der l. Niere bei XVI—XIX, in den r. Niere bei allen Versuchstieren. Bei XVII war das Kulturenresultat nur + 60 im Blute; bei XX + 100 in der l. Niere. Das Peritoneum war steril bei allen 5. Der Harn war steril bei XVI—XVIII und XX; bei XIX waren die meisten Harnportionen steril; bei 2 Portienen von ½ cm³ wuchs eine Pneumococcuskolonie in jeder derselben. Histologisch konnten bei XVI—XVIII, XX Bakterien nachgewiesen werden, bei XIX nicht. Die Bakterien waren schwach gefärbt und zum Teil degeneriert. In den Harnwegen konnten nur bei XX einzelne Bakterien nachgewiesen werden. Histologische Veränderungen in den Nieren zeigen XVII—XX, während XVI normal erscheint. Blutungen sind nachgewiesen worden bei XVII—XVIII u. XX, rote Blutkörperchen in den Harnkanälchen bei XVII u. XIX. Fettdegeneration bei XVIII—XX, trübe Schwellung bei XVII—XVIII.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung der Serie VI.

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	—	—	$+^1/_5$	—
im Blut	$+\infty$	+60	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$
im Peritoneum . . .		—	—	—	—
in d. l. Niere	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$
in d. r. Niere	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$
in d. Leber	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach $^1/_2$ St.		1 St.		3 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—		—	—	—		—	—	+	
Blutkörperchen	—	—	+	+	—	—	+	—	—	—
In glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	—		—	—	—	—
Blutkörperchen			—	—	—		—	—	—	
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+
Blutungen	—	—	+	+	+	+			+	+

Serie V.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,000 und 1,550 Gram. Zu dieser Serie gelangt wieder eine Pneumokokkenkultur, von ungef. demselben Virulenzgrade wie zur Serie I, zur Anwendung. $2\,^1/_2$ cm^3 einer 24 St. alten Bouillonkultur wird injiciert. Pneumokokken wurden kulturell bei allen 5 Tieren in äusserst grosser Anzahl in Blut, Leber und beiden Nieren nachgewiesen. Das Peritoneum war steril bei XXI—XXIII, bakterienhaltig bei XXVI, und XXV. Der Harn war bakterien frei bei XXI aus XXIII wurde 1 Kolonie reinkultivert, der Harn der übrigen Versuchstiere war bakterienhaltig. Die inneren Organe aller Vesuchstiere stark hyperämisch, makroskopisch sichtbare Blutungen bei XXI u. XXV, vergrösserte Milz bei XXIII u.

XXIV, Diarrhoe bei XXIV u. XXV, Pneumonie bei XXV. Histologisch konnten Blutungen im Nierenparenchym bei XXII, XXIV u. XXV nachgewiesen werden, Fettdegeneration bei XXI u. XXII, XXIV u. XXV, trübe Schwellung bei XXII—XXV.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung der Serie V.

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	+ 121	+ $^1/_{12}$	+ ∞	+ 1950
im Blut	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
im Peritoneum . . .	—	—	—	+ 13	+ 10
in d. l. Niere	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
in d. r. Niere	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
id d. Leber	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach $^1/_4$ St.		1 St.		3 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutkörperchen	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	+	+	—	—	+	+	+	+
Blutkörperchen	—	—	+	+	—	—	+	+	+	+
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+
Blutungen	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+

Serie VI.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,250 und 1,850 Gram. Intravenöse Injektion von 5 cm^3 derselben Pneumococcuskultur wie zur Serie V. Kulturell konnten unzählige Pneumokokken in Leber, Blut und beiden Nieren aller 5 Versuchstiere nachgewiesen werden. Das Peritoneum zeigte sich steril bei XXVI—XXIX, bei XXX wuchsen eine Menge von Kolonien. Die inneren Organe waren stark blutgefüllt bei XXIX u. XXX; bei XXIX

werden Diarrhoe und in beiden Lungen Hämorrhagien, bei XXX peritonitische Injektion verzeichnet. Histologisch wurden Blutungen in den Nieren, Fettdegeneration und trübe Schwellung bei allen 5 Versuchstieren nachgewiesen.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung der Serie VI.

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	+2	—	+∞	+∞
im Blut	+∞	+∞	+∞	+∞	+∞
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	+30
in d. l. Niere	+∞	+∞	+∞	+∞	+∞
in d. r. Niere	+∞	+∞	+∞	+∞	+∞
in d. Leber	+∞	+∞	+∞	+∞	+∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach $^1/_2$ St.		1 St.		3 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	+	—	+	—	+	+	+	+	+	+
Blutkörperchen	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
Blutkörperchen	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutungen	+	—	+	—	+	+	+	+	+	+

Serie VII.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1200 Gr. und 1600 Gr. Intravenöse Injektion von 0,2 cm^3 Bouillonkultur von einem Pneumococcusstamme, welcher nicht früher von mir benutzt worden war. Die Virulenz desselben war gleich dem des stärkeren früher gebrauchten Stammes. Kulturell konnten bei allen Versuchstieren Diplococcus pneumoniae sowohl aus den inneren Organe als aus dem Blute rein kultiviert werden. Das Peritoneum und der Harn bei allen steril. Histologisch konnte nur Blutfülle in den Nieren einiger Kaninchen nachgewiesen werden. Beim Versuche XXXV waren kleinere Blutun-

gen in der linken Niere vorhanden. Fettdegeneration zeigte der Versuch XXXIV. Die übrigen waren normal, nur in den Versuchen XXXIII u. XXXV waren einige Endothelzellen in den Nierenkapillaren angeschwollen.

Résumé der Bakteriologischen Untersuchung der Serie VII.

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	—	—		—
im Blut	+12	+6	+12	+8	+1
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
in d. l. Niere	+3	+2	+3	+10	+6
in d. r. Niere	+8	—	+5	+13	+2
in d. Leebr	+20	+25	+60	+46	+20

Résumé der lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach $^1/_2$ St.		1 St.		3 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—				—	—	—	—	—	—
Blutkörperchen		—	—		—	—	—	—	—	—
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—		—		—	—	—	—	—	—
Blutkörperchen	—		—		—	—	—	—	—	—
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	—	+	—	—	+	+	+	+	+	+
Blutungen	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—

Prüft man diese Resultaten näher, so findet man, dass bei *kultureller* Untersuchung des Harnes dieser *eine halbe Stunde* nach Infektion in allen 6 Serien [1]) steril ist. Dieses Resultat, welches im engsten Zusammenhange mit z. B. *Cottons* [2]) Untersuchungen steht, will ich zunächst besonders hervorheben.

Die *histologische* Untersuchung der Nieren unterstützt die Richtigkeit dieses bakteriologischen Resultats. Man findet nämlich bei dem Durchgehen meiner Protokolle über diese 6 Serien, dass in den Harnkanälchen $^1/_2$ St. nach der Infektion, nur in den Nieren der Kaninchen von der dritten und sechsten

[1]) Die Serie VII wird allein für sich später besprochen, weil der Diplococcusstamm, welcher dort benutzt worden war, anderen Ursprungs war.

[2]) Cotton loc. cit.

Serie, und nicht einmal in beiden Nieren derselben, einige Bakterien nachgewiesen werden konnten. So hatte das zur sechsten Serie gehörende Kaninchen, welches $^1/_2$ St. nach der Infektion getötet wurde, nur an einigen Stellen in den Harnkanälchen Bakterien, und von den Nieren des betreffenden Kaninchens der dritten Serie heisst es: „Vereinzelte, stark degenerierte Bakterien hier und da in den Harnkanälchen."

Da indessen bei diesen beiden Versuchen Bakterien in den Harnkanälchen histologisch doch nachweisbar waren, aber im Harne kulturell nicht nachgewiesen werden konnten, so entsteht die Frage, warum es nicht gelang das Vorhandensein der Bakterien kulturell auch im Harne nachzuweisen.

Dieser scheinbare Widerspruch der Resultate lässt sich leicht dadurch erklären, dass die Bakterien, welche zwar infolge der starken und früh auftretenden Blutungen in die Harnkanälchen eingedrungen waren, noch nicht Zeit gehabt hatten, aus denselben bis zur Blase hinab gespült zu werden und sich daher natürlich nicht in dieser nachweisen liessen. Da man indessen unmöglich annehmen kann, dass diese Herabspülung mit dem Harne eine Stunde beansprucht hätte, so wären wohl, falls diese beiden Versuchstiere nur noch eine Stunde gelebt hätten, Pneumokokken auch in der Blase nachweisbar gewesen.

Dass in der That *eine Stunde* nach der Infektion Pneumokokken im Harne kulturell nachweisbar sind, wird in den Serien III, V und VI nachgewiesen. Auch wenn man sich skeptisch z. B. gegen die Serie VI verhielte, wo die Blase des 1 St. nach der Infektion getöteten Versuchskaninchens einen Harn enthielt, aus welchem auf mehrere Portionen von $^1/_2$ cm^3 keine Bakterienkolonien hervorwuchsen, und wenn man gleichfalls Zweifel hegte gegen die Serie III, wo der Harn des entsprechenden Kaninchens auch zum grössten Teil steril war, so muss man doch zugeben, dass das Resultat der Serie V, wo der Harn des entspechenden Tieres so bakterienhaltig war, dass aus $^1/_2$ cm^3 desselben im Durschnitt 121 Pneumococcuskolonien hervorwuchsen, nicht auf einer Verunreinigung oder einem Versuchsfehler beruhen kann, sondern klar die Möglichkeit eines Durchtrittes von Pneumokokken, binnen einer Stunde aus dem Blute zum Harn beweist. Dieses Resultat nähert sich mehr den Untersuchungsresultaten von Klecki [1]) und Schweizer, [2]) u. a. als denjenigen von z. B. Cotton [3]) und Wyssokowitsch. [4])

[1]) Klecki: loc. cit.
[2]) Schweizer: Virchows Archiv. Bd. CX.
[3]) Cotton: loc. sit.
[4]) Wyssokowitsch: loc. sit.

Prüft man die entsprechenden histologischen Resultate in Bezug auf die Nieren, so findet man, dass in der Serie III eine Stunde nach Infektion Pneumokokken in den Harnkanälchen nicht nachgewiesen werden konnten, während dieses in den Serien V und VI gelang. Der Umstand, dass also in den Harnkanälchen der Serie III histologisch keine Bakterien nachweisbar waren, muss wohl hinsichtlich des kulturellen Resultats von einigen Bakterien im Harne desselben Kaninchens, noch mehr den Verdacht der Unsicherheit erregen, obwohl anderseits ein negatives Resultat der histologischen Untersuchung der Nieren, keineswegs ohne weiteres anzunehmen berechtigt, dass ein positiver Kulturversuch aus dem Harne fehlerhaft sei. Es hätten ja Bakterien an einzelnen Stellen durch die Harnkanälchen dringen können, ohne dass gerade *der* Tubulus oder *der* Glomerulus, wo solches möglicherweise geschah und wo vielleicht auch Bakterien histologisch nachweisbar gewesen wären, untersucht wurde. Nur durch Serienschnitte durch beide Nieren und das Färben aller Schnitte zur Nachweisung von Bakterien, liesse sich diese Möglichkeit in absolut bestimmter Weise ausschliessen.

Dieses aber wäre doch viel zu zeitraubend gewesen um in diesem Zuzammenhange gemacht werden zu können. Serienschnitte habe ich nicht gemacht, wohl aber gegen 40 Schnitte aus beiden Nieren und aus verschiedenen Stücke derselben, so dass der negative histologische Befund sich doch der Gewissheit nähert.

Ein *negatives histologisches* Resultat, dass nämlich Bakterien nicht in den Harnkanälchen gefunden werden, kann also nicht mit absoluter Bestimmtheit, wenngleich mit ziemlich grosser Wahrscheinlichkeit, das Nichtvorhandensein von Bakterien in jedem Harnkanälchen beweisen, währen dagegen ein *positiver histologischer* Befund in dieser Hinsicht die Kraft besitzt, den wirklich erfolgten Übergang von Bakterien aus der Cirkulation in das Harnsystem zu beweisen. Der *positive Kulturbefund* wieder liesse sich ja bisweilen als auf Verunreinigungen beruhend erklären wenn nämlich nur vereinzelte Kolonien aufgewachsen sind, der *negative Kulturbefund*, der diesen Fehler nicht hat, muss wohl in gewissem Masse, als mehr beweiskräftig angesehen werden.

Nach dieser kurzen Abschweifung von den Experimenten selbst, will ich wieder auf dieselben zurückkommen. Das positive Kulturresultat im Versuche 2 der Serie III *kann* also ein Fehlresultat sein, *braucht* es aber nicht zu sein. In den entsprechenden Versuchen der Serien V und VI unterstützen die histologischen und die bakteriologischen Resultate einander; in diesen beiden Versuchen haben also die Pneumokokken in kürzerer Zeit als *einer Stunde* aus der Cirkulation durch die Nieren zur Blase vorgedrungen.

In der Serie I lieferte die kulturelle Untersuchung ein negatives Resultat in Bezug auf den Harn des entsprechenden Kaninchens, die histologische Untersuchung zeigte an einer einzigen Stelle in der linken Niere zwei Kokken in den Harnkanälchen, so dass auch diese Serie die Möglihkeit eines Bakterienüberganges binnen einer Stunde aus dem Blut in die Harnwege aufweist.

Serie II zeigte bei kultureller Untersuchung den Harn und bei histologischer Untersuchung die Harnkanälchen bakterienfrei; desgleichen die Serie IV.

Mit anderen Worten zeigen die Serien I u. V wo $2\,^1/_2$ cm^3 und VI, wo 5 cm^3 einer so *virulenten* Bakterie angewandt wurde, dass dieselbe in einer Menge von 1 cm^3 Bouillonkultur einem Kaninchen intravenös injiciert, dieses Tier in 12 St. tötet, *dass Pneumokokken in einer Stunde aus dem Blute in den Harn übergehen können:* in der Serie I hatten sie die Harnkanälchen, in den Serien V und VI schon die Blase erreicht. In der Serie, II, wo nur 1 cm^3 angewandt wurde, konnten die Bakterien weder kulturell noch bakteriologisch nachgewiesen werden.

Die Serien aber, zu welchen ein schwächer virulenter Pneumococcus angewandt wurde, nämlich die Serien III u. IV, zeigten, dass die Bakterien 1 St. nach der Infektion nicht sicher bis in den Harnwegen der Nieren oder der Blase vorgedrungen waren. Serie III, zu welcher ein Pneumococcus von demselben schwachen Virulenzgrade wie zur Serie IV benutzt, aber in doppelt so grosser Menge, nämlich 5 cm^3 Bouillonkultur, eingespritzt wurde, zeigt doch, dass aus $^1/_2$ cm^3 Harn 3 Pneumococcuskolonien hervorwuchsen, während alle übrigen Portionen desselben Harnes steril waren. Dass die Bakterien gleichzeitig in den Harnkanälchen doch nicht histologisch nachweisbar waren, vermindert jedoch die Sicherheit und den Wert dieser letzten Beobachtung.

Also scheint ein deutlicher Unterschied zwischen der Ausscheidung der virulenten und minder virulenten Pneumokokken zu existieren. Die ersten scheinen schneller durchzudringen als die letzteren.

Diese Differenz zwischen dem Durchtritte der ungleich virulenten Bakterien, steht in diametralem Gegensatze zu der von SITTMAN [1]) beobachteten Verschiedenheit in der Fähigkeit ungleich virulenter Staphylokken, die Gewebe, welche den Inhalt der Blutgefässe von demjenigen der Harnkanälchen trennt, durchzudringen.

Dieselbe Differenz zwischen den mit ungleich virulenten Kokken injicierten Serien, zeigte sich noch nicht bei den Versuchen, wo die Bakterien nur $^1/_2$ St. auf die Nieren einwirken konnten. Alle Serien zeigten bei dieser Zeit

[1]) SITTMAN Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. LIII.

den Harn steril, die meisten zeigten auch die Harnkanälchen von Bakterien frei.

In der Serie VI, wo der stärkere Pneumococcus zur Anwendung gelangte, konnten zwar schon $^1/_2$ St. nach der Infektion in den Harnkanälchen der linken Niere Bakterien nachgewiesen werden. Aber auch der schwächere Pneumococcus war in einem Versuche der Serie III, in degeneriertem Zustande in den Harnkanälchen nachweisbar.

Drei Stunden nach der Infektion, liefern die verschiedenen Serien auch etwas verschiedene Resultate. Die mit virulenteren Pneumokokken ausgeführten Versuchsserien zeigen, dass 3 St. nach der Infektion Pneumokokken im Harne kulturell nachgewiesen werden können in den Serien I und V, in V zwar in sehr kleiner Anzahl; in den Serien II u. VI war der Harn steril. Histologisch waren zu dieser Zeit Bakterien in den Harnkanälchen oder den Glomeruluskapselräumen bei den Versuchstieren aller dieser 4 Serien nachweisbar.

Die mit schwächerer Pneumococcuskultur behandelten Kaninchen haben sterilen Harn in der Serie IV; in der Serie III konnten in dem Harne vereinzelte Kokken kulturell nachgewiesen werden. Die histologische Untersuchung der Nieren der Kaninchen zeigt, in der Serie III in den Harnkanälchen Kokken nachweisbar, obwohl sie noch nicht in grösserer Menge zur Blase hinabgespült worden waren. Serie IV, die zweite dieser mit schwachem Pneumococcus gemachten Versuchsserien, zeigt histologisch die Glomeruluskapsel und die Harnkanälchen bakterienfrei 3 St. nach der Infektion.

Also zeigt auch hier der stärker virulente Pneumococcus grössere Neigung und Geschwindigkeit durch die Nieren eliminiert zu werden. Doch ist auch hier das Versuchsresultat nicht absolut beweisend. Die Serien sind zu wenige, die Anzahl der Versuchstiere zu gering. So viel muss aber zugegeben werden, dass auch diese Experimente, wo die Kaninchen 3 Stunden nach der Infektion getötet wurden, zu Gunsten der Ansicht Wyssokowitsch [1]) von dem Auftreten der Bakterien im Harne in Verbindung mit pathologischen Veränderungen in den Nieren reden. Wäre nämlich die Bakterienelimination eine Folge den physiologischen Nierensekretion, wie Biedl u. Kraus [2]) meinen, so liesse sich der schnellere Übergang einer virulenteren Bakterienkultur zum Harn nicht so leicht verstehen. Falls man aber den Bakterien selbst eine gewisse Aktivität zuschreibt, wenn auch nicht gerade die Fähigkeit einer

[1]) Wyssokowitsch loc. cit.
[2]) Biedl u. Kraus loc. cit.

aktiven Bewegung, so doch eine Einwirkung auf die Wände der Kapillaren und Harnkanälchen, so wird dieser schnellere Übergang der mehr virulenten Bakterien sowohl erklärlich wie auch natürlich.

Sechs Stunden nach der Infektion ist das Resultat der Elimination der virulenten Bakterien dasselbe in allen Serien, wo der stärkere Pneumococcus injiciert wurde. Sie zeigen alle kulturell unzählige Kokken im Harne und ebenso histologisch Kokken in den Harnwegen.

Auch der schwächere Pneumokokkus scheint im Verlaufe von 6 St. sich durch die Wände der Blutgefässe und Harnkanälchen einen Weg gebahnt zu haben. Pneumokokken können kulturell im Harne und in den Harnkanälchen in Schnitten nachgewiesen werden in der Serie III. Ebenso zeigte Serie IV kulturell einzelne Bakterien in der Blase; in Schnitten aus den Nieren waren, solche in den Harnkanälchen aber nicht nachweisbar. Also auch hier eine Andeutung derselben Differenz in der Fähigkeit der verschieden virulenten Pneumokokken durch die Nieren eliminiert zu werden, wie oben schon hervorgehoben wurde.

Zehn Stunden nach der Infektion lieferte der stärkere Pneumococcus dasselbe Resultat, wie 6 St. nach der Infektion. Auch der schwächere Pneumococcus zeigte dieses Resultat in der Serie III. Zwar war in der Serie IV der Harn steril, sogar 10 St. nach der Infektion, doch konnten histologisch schon zu derselben Zeit Bakterien in Schnitten in den Harnkanälchen nachgewiesen werden. Der Unterschied in den Eliminationsverhältnisse der verschieden virulenten Bakterien tritt also nach 10 St. nicht mehr so prägnant wie früher hervor, obwohl auch dann eine kleine Andeutung der langsameren Passage der weniger virulenten Bakterien existiert.

Vergleicht man die Serien III und IV, wovon in der Serie III die Tiere mit doppelt so grossen Dosen als in der Serie IV, d. h. mit 5 cm^3 gegen 2 $^1/_2$ cm^3 Pneumococcus-Bouillonkultur, inficiert wurden, so findet man, dass in der Serie IV Bakterien $^1/_2$, 1, 3 und 10 St. nach der Infektion nicht kulturell im Harne nachgewiesen werden konnten. 6 St. nach der Infektion waren nur vereinzelte Kokken nachweisbar. Histologisch waren Bakterien nur 10 St. nach der Infektion in den Harnkanälchen nachzuweisen. Die mit der grösseren Menge oder 5 cm^3 injicierte Serie zeigte dagegen schon 1 St. nach der Infektion Bakterien, wenn auch nicht in grosser Quantität; steril war der Harn nur $^1/_2$ St. nach der Infektion. Histologisch konnten Bakterien schon $^1/_2$ St. nach der Infektion in den Harnkanälchen nachgewiesen werden und darauf nach sowohl 3 St. als auch nach 6 und 10 St.

Also herrscht ein ziemlich ausgesprochener Unterschied zwischen diesen Serien *Auch die grössere Bakterienmenge prädisponiert zum schnelleren Durchtritt der Bakterien durch die Nieren.* Genau genommen hätte zur Anstellung eines solchen Vergleiches ganz dieselbe Kultur zur Infektion gebraucht werden müssen. Dass es nicht so geschehen ist beruht darauf, dass ich nicht die spezielle Absicht gehabt habe, durch meine Versuche die Frage von der Einwirkung verschiedener Bakterienquantitäten auf die Schnelligkeit, womit die Nieren so alteriert werden, dass Bakterien in den Harn gelangen können, endgültig zu behandeln. Jedenfalls ist doch obengenannte Schlussfolgerung gewissermassen berechtigt.

Vergleicht man ebenso die Serien I, II, V u. VI wo der stärker virulente Pneumococcus benutzt worden war, so findet man in der Serie VI Pneumokokken in den Harnkanälchen nachweisbar $^1/_2$ Stunde nach der Infektion aber nicht in den Serien I u. V. wo eine halb so grosse Bakterienmenge eingesprizt wurde ebenso nicht in der Serie II, wo nur 1 cm^3 eingespritz wurde Also auch hier ein schnellerer Durchtritt bei grösserer Menge.

Dass die Bakterien *durch die Nieren* zu dem Harn und der Blase vordringen, beweisen meine Versuche unzweifelhaft, da die Bakterien sowohl in dem Blute, den Nieren, den Harnkanälchen und dem Harne nachgewiesen worden sind. Auch bin ich der Ansicht, dass dieser Weg in der That beinahe der einzige gewesen ist. Man könnte sich zwar die Möglichkeit denken, dass die Bakterien direkt, wie schon früher hervorgehoben ist, ohne Vermittelung der Nieren aus der Blutgefässen der Blasenwand durch das Epithel zur Blase dringen. Gegen diesen Weg spricht schon der Umstand, dass die innere Fläche der Blasenwand mit vielschichtigem Epithel bekleidet ist, so dass die Bakterien, nachdem sie aus den Blutgefässen hervorgedrungen sind, eine mehrfache Epithelzellenschicht zu passieren haben, bevor sie in die Blase gelangen. Das muss wohl schwieriger für sie sein, als durch eine einfache Epithelschicht der Wände der Glomeruli oder Harnkanälchen zu dringen. Dass dieser Weg möglich ist will ich nicht bestreiten; dass er aber eine grössere Rolle bei meinen Versuchen gespielt hat glaube ich nicht. In möchte besonders betonen, dass die histologische Untersuchung, welche ich in einem der obenerwähnten Experimente, in Bezug auf die Blasenwand ausgeführt habe, in keiner Weise eine entgegensetzte Ansicht unterstützt; im Gegenteil haben sich die Bakterien, die ich in Querschnitten aus der Blasenwand gesehen, in keinem bemerkenswerten Grade ausserhalb der Blutgefässe, nie zwischen den Epithelzellen der Blase gefunden. Dass die intakte Blasenwand für Bakterien ziemlich undurchdringlich ist, beweisen z. B. die vielen Fälle, wo weder Cy-

stitis noch Reizung der Blasenwand entstand, trotzdem unzählige Bakterien in die Blase übergegangen waren. Ist auch die Undurchdringlichkeit der normalen Blasenwand nicht so sicher, wie diejenige der äusseren Haut, so dürfte doch der alte Satz von der Undurchdringlichkeit der normalen Schleimhaut auch in dieser Hinsicht als Axiom aufrecht erhalten werden müssen.

Kämen die Bakterien auf *diesem* Wege die ersten Stunden nach der Infektion in die Blase, so würde sie sich wohl auch *noch schneller* bis zur Peritonealhöhle ausbreiten, deren dünne Endothelbekleidung sie äusserst leicht durchdringen müssten. In der That zeigen meine Experimente, dass Bakterien ziemlich bald in der Peritonealhöhle angetroffen weder, siehe die Fälle IV, V, IX, X, XV, XXIV, XXV und XXX; doch erweist es sich auch, dass Bakterien früher im Harne, als im Peritoneum auftreten, z. B. Fall XXIX, wo der Harn unzählige Bakterien enthielt, wahren das Peritoneum steril war; ebenso, obwohl minder prägnant, sind die Fälle III, XII, XIII, XIV, XIX, XXII, XXIII, XXVII. Allerdings ist doch der Vergleich in einigen dieser zuletzt genannten Fälle nicht absolut sicher, weil grosse Harnmengen untersucht wurden, während die peritoneale Flüssigkeit nur tropfenweise zur Prüfung gelangte. Doch reden diese Befunde, wo die Blase ebenso früh, oft früher als die Peritoneum inficiert war, entschieden gegen die Möglichkeit, dass Bakterien zuerst in die Peritonealhöhle gekommen und darauf massenweise durch die Blasenwand resorbiert worden wären.

Also muss es wohl mit Gewissheit aus meinen Versuchen hervorgehen, dass die Pneumokokken durch *die Nieren* zur Blase gelangen, und dass dieses in so kurzer Zeit wie 1 St. geschehen kann; die Versuche 11 und 26, wo Bakterien $^1/_2$ St. nach der Infektion in den Harnkanälchen nachweisbar waren, reden sogar dafür, dass sie ausnahmsweise diesen Weg auch in kürzerer Zeit als 1 St. zurücklegen können.

In keiner meiner Versuchsserien konnten Pneumokokken $^1/_2$ St. nach der Infektion im Harne kulturell nachgewiesen werden. Kann man sich vielleicht die Möglichkeit denken, dass eine Fehlerquelle beim Nachweis der Bakterien darin bestand, dass ich den Harn nur nach dem Tode untersucht habe?

Biedl et Kraus meinen zwar, dass eine solche Untersuchungsmethode Fehler in der Beobachtung mehr begünstige, als die von ihnen angewandte Katheterisierungsmethode. Es liesse sich nämlich denken, dass die vorher in der Blase enthaltene Flüssigkeit, welche bei den Experimenten, die nur eine kurze Zeit gewährt haben, zur Untersuchung kommt, keiner *nach* der Infektion secernierten Harn zu enthalten braucht, sondern nur einen Harn der einen früheren Periode angehört. Diese Bemerkung lässt keine Beziehung auf

meine Experimente zu. Ich habe beinahe die *ganze* secernierte Harnmenge untersucht, also nicht nur die *vor* der Infektion secernierte sondern auch diejenige, welche möglicherweise *nach* derselben secerniert worden ist. Hätte keine Harnabsonderung nach der Infektion stattgefunden, sondern eine vollständige Anurie geherrscht, so hätten ja auch keine Bakterien eliminiert werden können.

Die zweite Bemerkung von Biedl et Kraus gegen die Harnuntersuchungen nach dem Tode hat dagegen grössere Tragweite. Sie erinnern an die Möglichkeit der baktericiden Einwirkung des Harnes und an die mögliche postmortale Vermehrung der Bakterienzahl. Der letztgenannte Umstand, bezieht sich auch in keiner Weise auf meine Untersuchungen da sie alle *unmittelbar* nach dem Tode ausgeführt sind.

Dass der Harn die Fähigkeit besitze Pneumokokken zu töten ist ja, wie ich schon früher hervorgehoben habe, denkbar, doch reden mehrere Fakta dagegen, dass diese baktericide Eigenschaft des Harnes eine grössere Bedeutung habe. Ich habe bereits die Untersuchungen von z. B. Heller erwähnt. Um mich selbst davon zu überzeugen, dass die baktericiden Eigenschaften des Harnes keine grössere Rolle spielen, stellte ich zur Aufklärung dessen, wie sich der Kaninchenharn in dieser Beziehung verhält, einige Kontrollversuche an.

Eine Öse derselben Pneumococcuskultur wurde in gleich grosse Quantitäten, in 3 cm^3 einer steriler Kochsalzlösung, 3 cm^3 Bouillon, 3 cm^3 neutralen, 3 cm^3 sauren und 3 cm^3 alkalischen Kaninchenharn ausgesäet. $^1/_2$ cm^3 von jeder dieser Flüssigkeiten wurde ummittelbar nach der Einführung von Bakterien auf Agar ausgesäet. Zwei und vier Stunden darauf wurde wieder aus allen Röhren $^1/_2$ cm^3 auf Agar ausgesäet. Alle Versuche zeigten, dass auf dem Agar unzählige Kolonien aus allen verschiedenen Röhren hervorgewachsen waren.

Ohne durch diese Versuche, welche ein paar Mal mit demselben Resultate wiederholt wurden, die Richtigheit von dem oben citierten Satze Hellers konstatieren zu wollen, bin ich doch der Ansicht, dass die von Biedl u. Kraus supponierte baktericide Einwirkung des Harnes wenigstens von Kaninchen, der ja in der Regel alkalisch ist, nicht gross sein kann. Würde auch diese eventuelle kaktericide Eigenschaft, speciell bei sehr saurem Harn, eine Einwirkung auf die Bakterien ausüben, so müssten diese doch, falls dieselben wirklich wie Pawlowsky, Biedl u. Kraus behaupten, physiologisch durch die Nieren eliminiert würden, wenigstens dann und wann $^1/_2$ St. nach der Infektion in der Blase nachgewiesen werden können. Das ist wie gesagt mir in keinem einzigen Experimente mit Pneumokokken gelungen. Und dass die-

ses keine Zufälligkeit ist, geht auch aus meinen Experimenten mit den übrigen Kokken und Bacillen hervor.

Diejenigen Bakterien, welche z B. 25 Min. nach der Infektion durch die Nieren eliminiert wurden, müssten doch wenigstens noch 5 Min. später am Leben im Harne nachweisbar sein, mit anderen Worten: die Bakterien, welche kurz vor dem Tode secerniert wurden, müssten bei einer, *die ganze Harnmenge umfassenden, unmittelbaren kulturellen Untersuchung* nachweisbar sein; zeigt eine derartige Untersuchung, dass der Harn steril ist, so redet nichts für die Möglichkeit, dass eine Elimination in allen Fällen doch geschehen sei.

Ich bitte zur Übersicht ein Résumé von der bakteriologischen Untersuchung des Harnes liefern zu dürfen.

Bakterien, im Harne kulturell nachgewiesen, Anzahl der Kolonien im Durchschnitt auf je $^1/_2$ cm³ Harn:

		Nach $^1/_2$ St.	1 St.	3 St.	6 St.	10 St.
Serie	I	—	—	+ 54	+ 1500	+ ∞
„	II	—	—	—	+ 1	+ 29
„	III	—	+ $^1/_2$	+ $^1/_2$	+ 7	+ 3300
„	IV	—	—	—	+ $^2/_{10}$	—
„	V	—	+ 121	+ $^1/_2$	+ ∞	+ 1950
„	VI	—	+ 2	—	+ ∞	+ ∞
„	VII	—	—	—	—	—

Vergleicht man diese Fakta mit einander, so sieht man, dass die Harnuntersuchungen *längere Zeit nach der Infektion in überwiegend grösserer Anzahl positive Resultate liefern als kurz, $^1/_2$ oder 1 St. nach derselben.* Während wir 6 und 10 St. nach der Infektion positives Resultat in allen Serien mit Ausnahme der Serie IV 10 St. nach der Inf., und in der Serie VII haben, ist das Resultat in allen negativ $^1/_2$ St. nach der Infektion, ebenso in 4 Serien 1 St. nach der Inf. und in 4 Serien 3 St. nach der Inf.

Auch in Bezug auf die Menge der eliminierten Bakterien existiert ein ziemlich prägnanter Unterschied. Mit dem negativen Resultate der Harnuntersuchungen $^1/_2$ St. nach der Infektion und ebenso mit den sterilen, oder vereinzelte Kokken enthaltenden Harnproben 1 St. nach der Infektion, kontra-

stiert scharf die grosse Menge von Tausenden bis zu unzähligen, welche die 6 und 10 St. nach der Infektion angestellten Harnuntersuchungen, wenigstens die mit dem virulenteren Pneumococcus, ergaben. Kann man auch nicht direkt aus dem reichlicheren Vorhandensein von Bakterien bei den zuletzt genannten Versuchen den Schluss ziehen, dass die Bakterien in grösserer Menge 6 St. als 1 St. nach der Infektion, durch die Niere secerniert werden, so kann man doch in diesen Experimenten eine Andeutung in dieser Richtung sehen.

Man könnte nämlich sagen es sei allerdings ganz natürlich, dass Bakterien, welche beständig zur Blase eliminiert werden, sich in dieser zu grösseren Mengen angehäuft haben müssen, wenn diese Elimination 6 St. gedauert, als wenn sie nur 1 St. gewährt hat auch ohne dass der Durchgang schneller bei den spätereren Stunden gewesen zu sein braucht. Der Umstand aber, dass im grossen ganzen der Unterschied zwischen dem Bakterienhalte 1 St. und demjenigen 3 St. nach der Infektion, nicht allzu gross ist, während er sich 6 St. nach der Inf. auf Tausende beläuft gegen vereinzelte 3 St. früher, deutet darauf hin, dass *die Bakterienausscheidung die späteren drei Stunden lebhafter gewesen ist, als die früheren drei.* Auch diesen Umstand will ich speciell hervorheben, weil er, wie ich später zeigen werde, bei den Staphylococcusversuchen äusserst prägnant war.

Die Möglichkeit einer Bakterienvermehrung in loco, lässt sich gewiss denken, spielt aber hierbei keine grössere Rolle, das kann schon a priori angenommen werden. Aus den von mir obenangefürten Versuchen über die Baktericiditât des Harnes, ergab sich auch keine bedeutende Vermehrung der Bakterienmengen im Harn im Verlaufe von zwei oder vier Stunden.

Bevor ich näher auf die Hauptfrage meiner Untersuchungen eingehe, will ich eine kleine Bemerkung vorausschicken. Es galt für mich zu untersuchen, inwiefern die Nieren, welche von den Bakterien passiert worden waren, normal waren oder nicht. Doch ist es nicht meine Absicht gewesen die von verschiedenen Bakterien hervorgerufenen Nephriten in diesem Zusammenhang zu beschreiben, oder die Einwirkung der Bakterien auf die Nieren näher auseinanderzusetzen. Für diese Frage hätte es eines ganz anderen Materials bedurft. Dazu hätte es ausser diesen Experimenten, welche nur die von den Bakterien am Tage der Injektion hervorgerufenen Veränderungen zeigen, noch einer Menge von Experimenten bedurft, welche ältere und mehr vorgeschrittene Veränderungen in den Nieren zeigen.

Nachdem ich bei einigen vorbereitenden Versuchen beobachtet wie oft Blutungen, Fettdegeneration, trübe Schwellung und Abstossung der Epithelzellen vorkamen, beschloss ich meine histologischen Untersuchungen der Nieren

hauptsächlich auf die Beobachtung zu beschränken, wie sich die Nieren in dieser Hinsicht vor und nach der Bakterienelimination verhielten. Zugleich habe ich natürlich auch die übrigen Veränderungen, welche bei den gewöhnlichen Härtungs und Färbungsmethoden hervortreten, beachtet. Dagegen liess ich bald von meinem ursprünglichen Plan ab, alle Nieren verschiedenen, feineren, histologischen Untersuchungen zu unterwerfen; so gab ich z. B. meine Absicht auf, die Secretionsgranula nach Altmans oder Bendas [1]) Methode näher zu studieren. Das that ich aus mehreren Gründen, erstens weil diese Arbeit dann unnütz durch mehr oder weniger unsichere, noch bestrittene Details verlängert worden wäre, zweitens weil ich die von mir jetzt benutzten Methoden für meine Zwecke schon genügend fand. Da z. B. Sauer [2]) der Ansicht ist, dass z. B. die Altmanschen Sekretionsgranula nur Kunstprodukten sind, so habe ich wie gesagt, gemeint, dieselben fortlassen zu können.

Prüft man die Resultate meiner histologischen Untersuchungen, so findet man, dass die Blutgefässe der Nieren bereits $^1/_2$ St. nach der Infektion, in der Regel stark blutgefüllt sind. Ja in einigen Serien, nämlich III und VI, konnten sogar Blutungen im Nierenparenchym schon $^1/_2$ St. nach der Infektion nachgewiesen werden. In diesen Serien konnte man ausserdem nachweisen, dass die Blutungen der Niere sich bis in die Harnwege hinein erstreckt hatten, ein Befund, der von ausserordentlicher Bedeutung ist bei Klarstellung des Durchtrittes von Bakterien durch die Nieren. Existieren nämlich in den Nieren so grosse Blutungen, dass sie sich bis in die Harnkanälchen erstrecken, so müssen ja auch die dem Blute injicierten Bakterien denselben Weg gehen können. Also ist es unzweifelhaft übereilt, wie mehrere Forscher, Biedl u. Kraus u. a. meinen, dass eine so kurze Zeit, wie $^1/_2$ Stunde für die Entstehung von Blutungen nicht hinreichend sei. Wie gesagt habe ich in 2 Fällen schon zu dieser Zeit, solche Blutungen beobachtet. Zwar sind die meisten Nieren, welche ich nach dieser Zeit untersucht habe, in dieser Hinsicht normal gewesen, doch genügen diese beiden Ausnahmen, um die Möglichkeit von Blutungen, schon so früh, zu konstatieren.

Dass auch längere Zeit nach der Infektion Blutungen nicht allein möglich, sondern auch gewöhnlich sind, geht deutlich aus meinen Experimenten hervor. So wurden Blutkörperchen, sogar in den Harnwegen der Nieren, in den Serien III, IV, V und VI, eine Stunde nach der Infektion nachgewiesen; in den Serien II, III, V und VI 3 st. nach der Inf., in Serien I—VI 6 St.

[1]) Benda. Verhandl. der anat. Gesellsch. in Bonn 1901 s. 156.
[2]) Sauer loc. cit.

nach der Inf. und ebenso in Serien I—VI 10 St. nach der Infektion. Blutungen fehlen nur bei den Versuchstieren I, II, VI, XVI, XXI ganz und gar bei III u. XXIII in der l. Niere, bei VII, IX, XIII, XIX, XXVI u. XXVII in der r. Niere, also in 5 auf 30 Fällen ganz und gar; ausserdem ist bei 8 von 30 Tieren nur die eine Niere frei von Blutungen. Die unvergleichlich viel grössere Zahl zeigt Blutungen im Nierenparenchym und rote Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Die meisten Nieren, wo Blutungen nicht vorkommen, gehören den am frühesten getöteten Tieren an; bei den Tieren, die mehr als drei Stunden nach der Infektion gelebt haben, sind in der Regel (nur zwei Ausnahmen, IX u. XIX) Blutungen vorhanden. Dieses Faktum, das Vorhandensein von Blutkörperchen in den Harnkanälchen der Tiere, die mehr als 1 St. nach der Infektion getötet wurden, mit der im allgemeinen reicheren Bakterienabsonderung zusammengestellt, deutet auf einen Kausalzusammenhang zwischen diesen beiden Erscheinungen. *Sobald die Wände der Nierenkapillaren und Harnkanälchen alteriert worden sind, drängen sich Blut und Bakterien hinaus in die Harnkanälchen, wo sie histologisch nachweisbar sind, werden dann mit dem Harne hinabgespült und können aus der Blase kultiviert werden und zwar in desto grösserer Menge, je reicher die Blutungen sind und je längere Zeit sie Bestand gehabt haben.* Doch konnten auch Bakterien in den Harnkanälchen und im Harne vorkommen ohne dass Blutungen in den Nieren nachgewiesen werden konnten, (Versuch. II, III, IX, XX, XXIII u. XXVII) aber auch bei diesen waren die Nieren verändert.

Bei einem Vergleiche mit Untersuchungen über die Einwirkung des Pneumococcus auf die Nieren des Menschen findet man, dass z. B. Faulhaber [1]) in seiner umfassenden und interessanten Arbeit über Pneumococcusnephriten Blutkörperchen nachweisen konnte in den Glomeruluskapselräumen oder in den Harnkanälchen *aller* an croupöser Pneumonie und gleichzeitiger Nephritis gestorbenen Patienten, deren Nieren er histologisch untersuchte. Da also bei dem Menschen oft Blutungen infolge des Pneumococcus vorkommen, wie viel mehr muss da nicht dieser Coccus bei dem Kaninchen, wo der Pneumococcus einen mehr septischen Charakter hat, solche Blutungen hervorrufen. Mein Resultat, dass der Pneumococcus äusserst oft Blutungen in den Nieren hervorruft, steht also in genauem Zusammenhange mit den von Faulhaber gemachten Beobachtungen.

Inwiefern auch die übrigen von mir erwähnten Veränderungen der inficierten Nieren, geeignet sind den Widerstand der normalen Gewebe gegen

[1]) Faulhaber Beiträge zur path. Anat. und allg. Path. Bd. X.

den Durchritt der Bakterien zu schwächen, ist schwer zu beurteilen, wenigstens tritt ihre Bedeutung für die Bakterienelimination nicht ebenso klar hervor, wie diejenige der Blutungen.

Schon $^1/_2$ Stunde nach der Infektion konnten verschiedene Veränderungen in den Nieren beobachtet werden. So fand ich in der Serie I, beginnende Fettdegeneration[1]) stellenweise im Kapillarendothel der r. Niere, ebenso in der Serie II; in der Serie III waren weiter vorgeschrittene Veränderungen bemerkbar. Da findet man ausser Blutungen auch trübe Schwellung des Kapillarendothels und des Kapselepithels u. Exsudat in den Kapselräumen. Auch im Epithel der Tubuli recti konnte Fettdegeneration nachgewiesen werden. In der Serie IV waren die Nieren $^1/_2$ St. nach der Infektion normal. Serie V ebenso wie Serie I. In der Serie VI wieder trübe Schwellung und Fettdegeneration der l. Niere. Von 6 Experimenten, wo die Versuchstiere $^1/_2$ St. nach der Infektion getötet wurden, hatte also nur ein einziges Tier vollkommen normale Nieren. Diese Beobachtung ist keineswegs in der einschlägigen Litteratur alleinstehend, das geht z. B. aus Cottons[2]) Untersuchungen hervor. So konnte er in einem Fall schon 20 Min. nach der Infection mit Staphylococcus Fett in den Leberzellen finden[3]).

In den Tieren, welche später getötet wurden habe ich öfter sowohl Fettdegeneration als trübe Schwellung observiert, wie auch aus den Protokollen hervorgeht.

Dass trübe Schwellung und Fettdegeneration des Endothels der Blutgefässe zur Entstehung der Blutungen beitragen kann, dürfte wohl unbestreitbar sein und dass sie also auf diese Weise zur Bakterienelimination prädisponieren, lässt sich wohl auch nicht ableugnen. Ob aber eine angeschwollene Endothel- oder Epithelzelle, an und für sich, besser als eine normale, für eine Bakterie permeabel ist, kann ich unmöglich entscheiden, weil es mir nur ganz vereinzelte Male gelungen ist, Bakterien in Endothel- und Epithelzellen zu sehen.

Ob eine derartige Schwellung dieser Zellen und ihrer Kerne geeignet ist, das mögliche Eindringen der Bakterien *zwischen* dieselben zu erleichtern,

---

[1]) Wie schon früher hervorgehoben ist, muss die observierte Fettdegeneration oder besser die Schwarzfärbung mit Osmiumsäure mit gewisser Reservation betrachtet werden. Ausserdem dass auch andere Substanzen als Fett möglicherweise osmiert geworden sein könnten und so eine Fettdegeneration vortäuschen könnten, kan man ja immer denken dass, die Fettdegeneration schon früher aus einer unbekannten Ursache vorhanden sein konnte.

[2]) Cotton loc. cit.

[3]) Doch war der von Cotton gefundene frühzeitige Befund von Fettdegeneration mit Coccidien in der Leber verbunden.

kann ich ebenso wenig entscheiden. Pawlowsky behauptet, oft Bakterien zwischen zwei Epithelzellen gesehen zu haben. Da auch dieses mir nur in Ausnahmefällen möglich gewesen ist, wie aus den Protokollen hervorgeht, kann ich mich auch darüber nicht mit grösserer Bestimmtheit äussern. Vereinzelte Bakterien können es thun, siehe z. B. Fall III in der Serie I; in grösseren Mengen geschieht es wohl nicht. Sonst liessen sich Bakterien in derartigen Situationen natürlich öfter beobachten.

Dass Fettdegeneration, trübe Schwellung und *speciell Blutungen*, öfter und in grösserer Ausdehnung, bei den Nieren, die eine längere Zeit unter dem Einflusse der Infektion gestanden haben, vorkommen, ist eine natürliche Folge der Bakterienwirkung. Dass im Zusammenhang hiermit die Frequenz der Bakterien, sowohl im Harn, als auch in den Harnkanälchen grösser ist bei gerade diesen Tieren, geht aus meinen Versuchsprotokollen hervor. Kann man sich denken, dass diese beiden Fakta in einem solchen Kausalzusammenhang stehen, dass das reichliche Vorhandensein von Bakterien eine Folge *nur* der grösseren pathologischen Veränderungen speciell Blutungen in den späteren Stadien sei? Sehr natürlich wäre eine solche Slussfolgerung, aber keineswegs ohne eine gewisse Reservation berechtigt. Nur wenn Bakterien weder in dem Harn, noch in den Harnkanälchen, bei Tieren mit normaler Niere vorkommen, wohl aber bei solchen, wo *ebenso lange* Zeit nach der Infektion pathologische Zustände schon entstanden waren, ist man berechtigt eine solche Kausalität bei diesen beiden Erscheinungen anzunehmen, dass die eine derselben, eine *absolut notwendige* Bedingung für die andere ausmacht. Es ist ja im höchsten Grade wahrscheinlich, dass eine derartige Kausalität existiere; absolut bindend bewiesen, ist eine solche durch diese meinen Versuche nicht, weil dort die Nieren nur die erste Zeit nach der Infektion normal waren und ein Vergleich in den späteren Stadien also unmöglich war. Falls nämlich die Bakterien nicht kurz nach der Infektion bei normaler Niere, wohl aber später, in den Harnkanälchen bei veränderten Nieren angetroffen werden, so kann man immer einwenden, dass die Bakterien nicht gleich im Anfang Zeit genug hatten durchzudringen, es aber später gethan hätten, auch ohne die Entstehung von Veränderungen, und dass die pathogenen Bakterien leider stets nach einer gewissen Zeit verschiedene Veränderungen hervorrufen, so dass man nicht Gelegenheit hat zu observieren, ob die Bakterien auch später ohne solche durch die Nieren eliminiert worden seien. Da ich bei der Untersuchung der Elimination des Staphylococcus aureus durch die Nieren, näher auf diesen Umstand eingehen werde, so beschränke ich mich nun auf die Pro-

tokolle über die Experimente mit denselben und auf ihre Zusammenstellung und Kritik hinzuweisen.

Weitere von mir erwähnte Veränderungen in den Nieren, sind die gewöhnlichen, welche man im allgemeinen bei beginnenden infektiösen Nephriten findet. Exsudat in den Glomeruli, Desquamation der Epithelien, ausnahmsweise kleinzellige Infiltration u. s. w. Von diesen dürfte wohl eigentlich die Zellenabstossung in den Harnkanälchen und Glomeruluskapselräumen, von praktischer Bedeutung für den Bakteriendurchtritt sein. Eine Harnkanälchenwand, welche ihres Epithels beraubt ist und nur aus der Membrana propria besteht, muss wohl, für sowohl Bakterien, als auch Blut leichter passierbar sein. Und derartige Epithelabstossungen kommen äusserst oft vor.

Was das Vorhandensein von Detritusmassen in den Harnkanälchen anbetrifft, so habe ich solches in meinen Protokollen sehr häufig verzeichnet. Ebeso wie Sauer [1]) glaube auch ich, dass die Detritusmassen wenigstens nicht immer ein pathologisches Produkt sind, da sie äusserst oft in normalen Nieren vorkommen. Doch muss ich für meinen Teil bezweifeln, dass sie, wie Sauer geltend machen will, geradezu immer ein Kunstprodukt seien. In v. Gehuchtens Lösung und in Sublimat gehärtete normale Nierenstücke zeigten zum Teil freie, zum Teil mit Detritusmassen versehene Harnkanälchen. Der Umstand, dass trotz der gleichen Beschaffenheit der Härtungsmethode, solche Detritusmassen zuweilen vorkommen und zuweilen nicht, scheint mir gegen Sauers Behauptung, dass sie ausschliesslich Kunstprodukte seien, zu reden.

Prüft man ferner meine Protokolle, so findet man, das bei Untersuchung des Harnes derselbe Albumin enthielt, in 1 Falle von 20 untersuchten Fällen. Der Harn war albuminhaltig in der Serie II bei dem 10 St. nach der Infektion getöteten Tiere. Zugleich wurden im Harne Bakterien gefunden.

Dagegen konstatierte ich oft Bakterien im Harne, trotzdem kein Albumin in demselben nachzuweisen war, nämlich 9 Mal von 20. 10 Mal war der Harn frei von sowohl Bakterien, als Albumin. Unter solchen Verhältnissen kann selbstverständlich wenigstens der Schluss aus diesen Albuminuntersuchungen gezogen werden, dass *die Nierenveränderungen nicht so gross zu sein brauchen, dass Albumin in grösseren Mengen im Harne nachweisbar ist, damit die Bakterien die Nieren durchdringen können.*

Die letzte von mir gemachte Serie VII steht in nächster Uebereinstimung zu meinen übrigen Serien. Sie wurde mit einem anderen Diplococcusstamm gemacht, weshalb sie nicht in obenstehende Diskussion zusammenge-

[1]) Sauer loc. cit.

führt ist. Es sei hier nur hervorgehoben, dass dieselbe zeigt, wie schwerdurchdringlich die intakte Niere ist. In allen fünf Fällen habe ich sterilen Harn notiert, obwohl in einigen Fällen trübe Schwellung, Fettdegeneration u. s. v. in den Nieren vorhanden waren.

Welche Antwort geben also meine Experimente auf die von mir aufgeworfene Frage? Müssen die Nieren in irgend einer Weise verändert sein, um die Pneumokokken passieren zu lassen?

Wie aus obenstehendem hervorgeht, muss ich folgende Antwort geben. Der Pneumococcus kann infolge einer Alteration der Kapillarwände durch diese hindurchdringen. Die Epithelzellen der Glomerulikapseln und der Harnkanälchen werden aufgeschwollen, degeneriert und oft abgelöst, es entstehen oft kleine Blutungen, welche sich bis zu den Harnkanälchen oder Glomerulikapselräume erstrecken können. Auf diesem Wege kann der Pneumococcus mit dem Blute sehr oft sogar in kürzerer Zeit, als einer Stunde, aus den Cirkulationswegen in die Blase dringen ohne dass andere Verletzungen, als zuweilen Blutungen und zuweilen kleinere Endothel- und Epithelbeschädigungen nachgewiesen werden können, während es mir dagegen nur ein einziges Mal gelungen ist, einen Pneumococcus in einer vollkommen intakten Glomeruluskapsel [1]) zu sehen. Ausser in diesem Falle ist es mir nie gelungen bei intakten Nieren mit Sicherheit Pneumokokken, weder kulturell im Harne, noch mikroskopisch in Schnitten, in den Harnkanälchen nachzuweisen, trotzdem gleichzeitig sowohl in dem Blut als auch in den verschiedenen Organen des Körpers reichlich Bakterien vorkamen.

Also geben diese meinen Experimente mit Pneumococcus keine Stütze für die Annahme einer physiologischen Sekretion des Pneumococcus, im Gegenteil muss ich mich für meinen Teil, auf Grund derselben *entschieden den Forschern anschliessen, welche eine pathologische Verletzung des Nierenparenchyms fordern, bevor Bakterien, wenigstens i grösserer Menge, im Harne nachgewiesen werden können*, doch muss zugestanden werden, dass in seltenen Ausnahmefällen Pneumokokken, wenigstens die mit welchen ich gearbeitet habe, aus dem Blute in die Harnwege möglicherweise gelangen *können*, ohne dass grössere Verletzungen vorhanden sind.

---

[1]) Auch diese „intakte" Glomeruluskapsel wurde doch nur theilweise untersucht. Serienschnitte wurden nämlich nicht gemacht.

Versuche mit Staphylococcus aureus.

Zu diesen Experimenten mit Staphylococcus aur. sind 60 Kaninchen angewandt worden. Auch mit diesem Coccus sind die Experimente serienweise angestellt worden, so dass immer 5 Versuchstiere zu derselben Serie gehören. Im ganzen wurden also 12 Serienversuche mit Staphylokokken gemacht. Die Ausführung der Experimente geschah so, wie in der Beschreibung der Methodik im allgemeinen angegeben ist.

Als Infektionsvirus wurde derselbe Staphylococcusstamm benutzt, welchen in dieser arbeit von Prof. Homén näher (Seite 5) beschrieben ist. Diese Bakterie, welche ihre Virulenz etwas verloren hatte als ich meine Untersuchungen begann, gewann dieselbe, nachdem sie einige Kaninchen passiert hatte, in so hohem Grade wieder, dass eine intravenöse Dosis von 1 cm^3 imstande war in 24 St. ein mittelgrosses Kaninchen zu töten. Die Serien I, VI—VIII sind gemacht, als die Virulenz ungef. von obenerwähnter Stärke war. Zu den Serien III—V kam dieselbe Bakterie zur Anwendung, doch erst, nachdem ihre Virulenz durch circa einwöchentliche Aufbewahrung auf Agar im Thermostat so geschwächt worden war, dass 1 cm^3 Bouillonkultur davon erst nach zwei Tagen ein mittelgrosses Kaninchen zu töten vermochte. Auch noch mehr abgeschwächt wurde diese Bakterie angewandt, nämlich im Anfang in Serie II, ehe sie durch Überführung von Kaninchen zu Kaninchen gestärkt worden war. Damals war ihre Virulenz so schwach, dass der Tod eines Kaninchen mittelst 1 cm^3 erst nach mehreren Tagen erfolgte. Bei den übringen Serien wurde die Virulenz nicht näher bestimmt.

Die Menge der eingespritzten Bakterien hat gewechselt. So wurden für die Serien IV, VIII u. IX 1 cm^3 24 St. alter Bouillonkultur, zu den Serien I, II, V, VI, X, XI u. XII 2 $^1/_2$ cm^3 derselben und 5 cm^3 davon zu den Serien III u. VII gebraucht. Dieselbe Bouillon ist natürlich stets für jede Serie benutzt worden.

Die Kaninchen sind nicht in allen Serien gleich lange nach der Infektion am Leben geblieben. Da der Staphylococcus gerade die Bakterie ist, mit welcher sich Biedl u. Kraus [1]), Pawlowsky [2]) und Klecki [3]) beschäftigt und

[1]) Biedl et Kraus loc. cit.
[2]) Pawlowsky loc. cit.
[3]) Klecki loc. cit.

von welcher sie nachgewiesen zu haben glauben, dass dieselbe schon einige Minuten nach der Infektion die Nieren passieren und im Harne aufgefunden werden kann, so beschloss ich zwei Serienversuche, einen mit dem stärksten und einen mit dem schwächsten Staphylococcus, in genauer Übereinstimmung mit den obengenannten Experimenten anzustellen. Ich tötete daher meine Versuchstiere der ersten Serie 5, 10, 15, 30 und 60 Min. nach der Infektion; auch in der Serie II wurden die Tiere nach denselben Intervallen getötet. Bei den übrigen Serien hielt ich immer dieselben Zeitintervalle ein, nämlich 2, 4, 6, 8 u. 12 St.; hauptsächlich weil die beiden ersten Serien ein negatives Resultat lieferten.

Die Härtung der Nieren und Färbung der Schnitte sind in der früher angegebenen Weise ausgeführt worden. Bei der Färbung wurde zu wiederholten Malen konstatiert, mit welcher Schwierigkeit Staphylokokken, die nur kurze Zeit im Organismus gewesen sind, sich färben lassen. Etwas später lassen sie sich jedoch besser färben. Sogar die Gram-Weigertsche Methode zeigte sich hier nicht ganz zuverlässig. Bei längerer Entfärbung der Schnitte verloren die Bakterien leicht einen Teil ihrer Farbe und traten nicht vollkommen deutlich hervor, trotzdem sie in Deckglaspräparaten aus Agar eine beinahe absolute Haltbarkeit gegen die Entfärbung nach Gram zeigten. Löfflers Methylenblau ist, ebenso wie Karbolfuchsin, oft zur Anwendung gekommen.

Die näheren Details gehen aus den Specialprotokollen hervor.

Serie I.

Intravenöse Injektion von $2\,^1/_2$ cm^3 einer 24 Stunden alten Bouillonkultur vom Staphylococcus. Virulenz: 1 cm^3 tötet binnen circa 24 Stunden ein mittelgrosses Kaninchen.

N:o 1. Gewicht 1,500 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 5 Min. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Geringe Hyperämie. Sonst nichts zu bemerken. In der Blase 12 cm^3 schwach trüben, alkalischen, weder Albumin noch Blut enthaltenden Harnes; 8 cm^3 wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 68
Leber + 126
L. Niere + 40
R. Niere + 31
Alle Harnportionen steril.

N:o 5.

Histologische Untensuchung:

Beide Nieren hyperämisch. Vereinzelte Bakterien im Blute.

N:o 2. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 10 Min. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Nichts zu bemerken. In der Blase 3 cm³ etwas trüben, alkalischen Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 120
Leber + ∞
L. Niere + 100
R Niere + 16
Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Beide Nieren normal. Die Kapillaren schwach blutgefüllt. Bakterien nur in der l. Niere im Blute nachweisbar.

N:e 3. Gewicht 1,450 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 15 Min. nach der Infektion getötei. Obduktion unmittelbar darauf. Mässige Hyperämie. Coccidien in der Leber. In der Blase 5 cm³ beinahe klaren Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 61
Leber + ∞
L. Niere + 24
R. Niere + 62
Der Harn steril mit Ausnahme einer Platte, welche 1 Staphylococcuskolonie zeigte.

Histologische Untersuchung:

Beide Nieren normal, nur blutgefüllt. Bakterien nicht nachweisbar in der l. Niere. In der r. Niere Bakterien nur im Blute.

N:o 4. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde ½ St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. In der Blase 9 cm³ ziemlich klaren Harnes, der weder Albumin noch Blut erthält. 6 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologischer Befund:

Perit. —
Blut + 13
Leber + ∞
L. Niere + 81
R. Niere + 120
Der Harn steril.

Histologische Untersuchung:

Beide Nieren normal, nur in den Glomeruluskapseln der r. Niere unbedeutende Anschwellung des Epithels. In den Harnkanälchen keine Bakterien, nur im Blute sind sie vorhanden.

N:o 5. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 1 St. nach der Infektion getötet. Hyperämie. Die Blase enthielt 2 cm³ klaren Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 30
Leber + 60
L. Niere + 12
R. Niere + 32
Harn —

Histologische Untersuchung:

Beide Nieren normal, nur einzelne Glomeruluskapselepithelien etwas angeschwollen und Glomeruli blutgefüllt. Eine kleine Blutung im Parenchym der r. Niere. Bakterien nur in der r. Niere nachweisbar, wo sie nicht in den Harnkanälchen gefunden wurden.

Serie II.

Intravenöse Injektion von 2 1/2 cm³ einer 24 St. alten Bouillonkultur vom Staphylococcus aureus. Virulenz: 1 cm³ tötet binnen mehreren Tagen ein Kontrollkaninchen.

N:o 6. Gewicht 1,350 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 5 Min. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Nichts abnormes. In der Blase 15 cm³ klaren Harnes, der weder Albumin noch Blut enthält. 10 cm² wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 12
Leber + 60
L. Niere + 11
R. Niere + 3
Harn steril

Histologische Untersuchung:

Die Nieren normal, etwas hyperämisch. In der l. Niere keine Bakterien nachzuweisen, in der r. Niere finden sich einige im Blute.

N:o 7. Gewicht 1,200 Gram. Temp. 39.2° C. Das Tier wurde 10 Min. nach der Infektion getötet. Der Befund normal. Die Harnmenge betrug 2 cm³ und war etwas trübe. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 51
Leber + 21
L. Niere + 16
R. Niere + 20
Der Harn war steril

Histologische Untersuchung:

Die Nieren normal, nur hyperämisch. Im Blute einzelne Bakterien, in einem Kapillare unzählige.

N:o 8. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 1/4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Mässige Hyperämie. Die Blase enthielt 1/2 cm³ Harn. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 41
Leber + 160
L. Niere + 2
R. Niere + 33
Der Harn steril

Histologische Untersuchung:

Die Nieren normal; nur in einigen Glomeruluskapillaren eine leichte Fettdegeneration des Endothels bemerkbar. Einzelne schwach gefärbte Bakterien hier und da im Blute und in den perivaskulären Lymphwegen.

N:o 9. Gewicht 1,700 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 1/2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. In der Blase 3 cm³ Harn. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 5
Leber + 50
L. Niere + 1
R. Niere + 3
Harn steril

Histologische Untersuchung:

Beide Nieren normal. In der l. Niere Bakterien in den Blutgefässen, in der rechten keine nachweisbar.

N:o 10. Gewicht 1,100 Gram. Temp. 39,7° C. Das Tier wurde 1 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. In der Blase 12 cm³ schwach trüben, alkalischen, albumin- und blutfreien Harnes. 8 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 13
Leber + 72
L. Niere + 5
R. Niere + 11
Harn —

Hislologische Untersuchung:

Beide Nieren normal. Hyperämie. Bakterien im Blute und in den Lymphwegen beider Nieren.

Serie III.

Intravenöse Injektion in jedes Versuchstier von 5 cm³ 24 St. alter Bouillonkultur vom Staphylococcus aureus von solcher Virulenz, dass sie ein mittelgrosses Kaninchen binnen circa zwei Tagen tötete.

N:o 11. Gewicht 1,475 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Das Peritoneum etwas injiciert. Leber und Nieren blutreich. Die Milz klein. In der l. Lunge kleinere Hämorrhagien. In der Blase 10 cm³, von Phosphaten und Schleim getrübten Harnes, der weder Albumin noch Blutkörperchen enthält. 3 cm³ davon wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 60
Leber + ∞
L. Niere + 32
R. Niere + 28
Die Harportionen: I —, II + 1, III —, IV —, V —, VI + 1, VII —, VIII —, IX —, X —.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Starke Blutüberfüllung. Im Nierenparenchym hier und da Blutungen. Rote Blutkörperchen in den Harnwegen, von den Glomeruluskapselräumen an bis zu den grössten Ausfuhrkanälen. Mässige Fettdegeneration im Epithel der Tubuli recti und im Endothel der Kapillaren. Keine kleinzellige Infiltration. Geringe trübe Schwellung im Kapselepithel. In den Harnkanälchen ausser Blut auch

abgestossene Epithelzellen. Bakterien sowohl vereinzelt, als auch in Gruppen, zwischen den Zellen in den Lymphräumen und in den Blutgefässen.

Die r. Niere ebenso wie die linke. Bakterien lassen sich nicht nachweisen.

N:o 12. Gewicht 1,650 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die Leber blutreich, die Milz nicht; die Gedärme aufgetrieben. Diarrhoe. In der Blase $1\,^1/_2$ cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 47
Leber + ∞
L. Niere + 60
R. Niere + 40
Alle drei Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Äusserst starke Blutfülle. Kleine Blutungen im Nierenparenchym. Mässige Fettdegeneration im Epithel der Tubuli recti und im Endothel der Kapillaren. Trübe Schwellung im Kapselepithel. In den Harnkanälchen keine Blutkörperchen aber Detritusmassen und abgestossene Epithelzellen. Schwach färbbare Bakterien kommen spärlich in den Blutgefässen vor, meistens aber nicht vereinzelt, sondern in Gruppen. In den Harnkanälchen können keine Bakterien nachgewiesen werden.

Die r. Niere ist der linken gleich, doch scheinen einzelne Blutungen sich hier bis in die Harnkanälchen zu erstrecken. In den grösseren Harnkanälchen sind keine Blutkörperchen sichtbar, wohl aber in den Tubuli contorti und recti. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

N:o 13. Gewicht 1,000 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Darminhalt dünn. Das Peritoneum nicht injiciert. Blutungen in der l. Lunge. Leber, Milz und Niere von normalem Blutgehalt. Die ganze Harnmenge, 1 cm³, wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 120
Leber + ∞
L. Niere + 45.
R. Niere + 38
Die Harnportionen: I + 60, II + 52.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark hyperämisch. Zahlreiche Blutungen auch in das Innere der Harnkanälchen hinein, wo sich ausser roten Blutkörperchen auch abgestossene Epithelzellen und Leukocyten befinden. Trübe Schwellung und Fettdegeneration des Kapillarendothels. In vereinzelten Glomeruluskapselräumen rote Blutkörperchen und Exsudat. Um die Glomeruli herum stellenweise kleinzellige Infiltration. Bak-

terien spärlich in den Blutgefässen, sowohl frei als auch in den Leukocyten, ausserdem auch vereinzelt in den Harnkanälchen und Glomeruli.

Die r. Niere ebenso wie die linke.

N:o 14. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Darminhalt normal. Peritoneum etwas injiciert. Leber und Nieren blutreich. In der Blase 11 cm³ etwas trüben Harnes, welcher Phosphate, Schleim, rote Blutkörperchen und Spuren von Albumin enthält. 5 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. + 1
Blut + 150
Leber + ∞
L. Niere + 11
R. Niere + 21

Die Harnportionen: I + 250, II + 360, III + 400, IV + 250, V + 500, VI + 330, VII + 230, VIII + 420, IX + 490, X + 170.[1])

Histologische Untersuchung:

Die Nieren zeigen dasselbe Aussehen wie im vorhergehenden Experimente, doch ist hier die Fettdegeneration nicht so deutlich ausgeprägt wie in jenem. Das Vorkommen der Bakterien ebenso wie im vorigen Experimente.

N:o 15. Gewicht 1,550 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die Gedärme aufgebläht; Darminhalt normal. Das Peritoneum etwas injiciert. Die inneren Organe blutreich. In der Blase 8 cm³ Harn, welcher trübe ist und Albumin, rote Blutkörperchen, Epithelzellen und Schleim enthält. 2 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 110
Leber + ∞
L. Niere + 25
R. Niere + 120

Die Harnportionen: I + 15,000, II + 18,000, III + 18,500, IV + 17,000. [1])

Histologische Untersuchung:

In der l. Niere zahlreiche bis zu den Harnkanälchen sich erstreckende Blutungen. Um die Blutungen im Nierenparenchym herum sind die Zellen degeneriert, kernlos, teils im Zerfall begriffen. Um diese Herde herum kleinzellige Infiltration. Sonst ist der Befund in dieser Niere derselbe, wie im vorhergehenden Experimente. Ziemlich gut gefärbte Bakterien teils vereinzelt, teils gruppenweise, sowohl in den Blutgefässen, als ausserhalb derselben in den Lymphwegen, Zwischen den Epithelzellen, in den Harnkanälchen und Glomeruluskapselräumen. An zwei Stellen sind die Harnkanälchen mit Staphylokokken vollgepfropft.

Die r. Niere wurde nicht mikroskopiert.

[1]) Approximative Zahle.

Serie IV.

Intravenöse Injektion von 1 cm³ derselben schwachen Bouillonkultur wie bei der Serie III.

N:o 16. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Normale Blutfülle. In der Blase 15 cm³ von Phosphaten getrübten Harnes, der weder Albumin noch Blutkörperchen enthält. 8 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 30
Leber + ∞
L. Niere + 17
R. Niere + 23

Von der Harnportionen sind 15 steril, aus einer wächst 1 Kolonie.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht untersucht.

Die r. Niere von normaler Blutfülle. Keine Fettdegeneration. Unbedeutende trübe Schwellung des Kapselepithels und des Kapillarendothels. Die Harnkanälchen sind leer. Die r. Niere sonst normal. Ziemlich gut gefärbte Bakterien in den Blutgefässen, stellenweise in grösseren Haufen. Weder in den Harnkanälchen noch in den Glomeruli sind Bakterien sichtbar.

N:o 17. Gewicht 1,450 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Leber hyperämisch. Nieren normal. In der Blase $2^1/_2$ cm³ schwach trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut. + 25
Leber + ∞
L. Niere + 7
R. Niere + 5

Die Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere von normaler Blutfülle. Die Harnkanälchen leer. Nichts abnormes, ausser unbedeutender trüber Schwellung des Kapselepithels. Bakterien nicht nachweisbar.

Die r. Niere von derselben Beschaffenheit wie die linke. Vereinzelte Bakterien im Blute, aber nicht in den Harnkanälchen.

N:o 18. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Alle Organe, besonders die

Nieren stark blutreich. Darminhalt dünn. In der Blase 10 cm³ Harn, welcher rote Blutkörperchen und Epithelzellen, aber kein Albumin enthält. 6 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. –
Blut + 70
Leber + ∞
L. Niere + 98
R. Niere + 115

Die Harnportionen: I + 58, II + 49, III + 59, IV + 35, V + 40 u. s. w.

Histologische Untersuchung:

Die r. Niere äusserst hyperämisch. In den Harnkanälchen reichlich rote Blutkörperchen, welche in den grösseren Ausfuhrkanälen wirkliche Blutcylinder bilden. Auch in den Glomeruluskapselräumen einzelne Blutkörperchen. In den Kanälen ausserdem Detritusmassen, abgestossene Epithelzellen und Leukocyten. Exsudat in den Glomerulikapselräumen. Trübe Schwellung des Kapselepithels und des Kapillarendothels, bisweilen vollständige Degeneration und Nekrose des letzteren. Keine bedeutende kleinzellige Infiltration. Doch scheint der Leukocytenhalt der Nierenkapillaren etwas vermehrt. Bakterien ziemlich spärlich im Blute und auch in den Harnkanälchen und Glomeruluskapselräumen.

Die l. Niere ist ebenso blutüberfüllt wie die rechte, doch nicht so reichlich Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Sonst ebenso wie die r. Niere, Bakterien auch ebenso.

N:o 19. Gewicht 1,350 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Starker Blutgehalt, die Gedärme meteoristisch, das Peritoneum etwas injiciert. Die Nieren blutreich. In der Blase 8 cm³ trüben, Phosphate enthaltenden Harnes. 4 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. –
Blut + 25
Leber + ∞
L. Niere + 16
R. Niere + 17

Alle 8 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere ziemlich blutreich. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym, doch nicht bis in das Innere der Harnkanälchen hinein, wo keine roten Blutkörperchen sichtbar sind, wohl aber einzelne Leukocyten und abgestossene Epithelzellen, die stellenweise sogar vollständige Cylinder bilden; ebenso Detritusmassen. Trübe Schwellung des Kapselepithels und Exsudat in den Glomeruluskapseln. Keine Fettdegeneration. Schwach gefärbte Bakterien im Blute, im Gewebe und vereinzelt in den Harnkanälchen und den Glomeruluskapselräumen.

Die r. Niere stark hyperämisch, doch sind keine Blutungen sichtbar. Die Harnkanälchen leer. Die Glomeruli normal. In den Harnkanälchen keine Bakterien, wohl aber im Blute.

N:o 20. Gewicht 1,650 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. Sonst nichts zu bemerken. Die ganze Harnmenge, 3 cm³, wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 14
Leber + 66
L. Niere + 11
R. Niere + 15

Die Harnportionen: I + 230, II + 200, III + 320, IV + 160, V + 280, VI + 200.

Histologische Untersuchung:

Blutfülle in der l. Niere. Blutkörperchen in den Harnkanälchen und den Glomeruluskapselräumen. Trübe Schwellung des Kapillarendothels und Kapselepithels. Keine Fettdegeneration. Geringe Vermehrung der Leukocyten stellenweise in den Kapillaren, besonders da, wo Blutungen entstanden sind. In den Harnkanälchen Detritusmassen und vereinzelte abgestossene Epithelzellen. Bakterien ebenso wie in d. l. Niere im vorhergehenden Experimente.

Die r. Niere analog der linken. Bakterien ebenso wie dort.

Serie V.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm³ derselben Bouillonkultur wie bei den Serien III u. IV.

N:o 21. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die Gedärme aufgebläht. Die inneren Organe nicht auffallend bluthaltig. Besonders die l. Niere anämisch. 10 cm³ klaren Harnes wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 5
Leber + ∞
L. Niere + 3
R. Niere + 11

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark hyperämisch. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym, nicht aber bis ins Innere der Harnkanälchen hinein, in welchen nur Detritusmassen und

einzelne Leukocyten vorkommen. Die Glomeruli normal. Keine Fettdegeneration. Unbedeutend trübe Schwellung im Kapillarendothel. Bakterien können in Schnitten nicht nachgewiesen werden.

Die r. Niere etwas weniger blutgefüllt; keine Blutungen. Sonst der linken gleich. Bakterien sind wie in der l. Niere im allgemeinen nicht nachweisbar, doch zeigt sich an einer Stelle in einem Kapillargefässe eine Gruppe von etwa 10 Staphylokokken. Keine Reaktion um diese herum.

N:o 22. Gewicht 1,350 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Kleinere Blutungen in den Lungen. Allgemeine Hyperämie der inneren Organe. Die ganze Harnmenge, 8 cm³, wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 23
Leber + ∞
L. Niere + 10
R. Niere + 6

Alle 16 Harnportionen steril, mit Ausnahme einer, wo 2 Kolonien wuchsen.

Histologische Untersuchung:

Die r. Niere ziemlich stark bluthaltig. Blutungen in die Harnkanälchen hinein. Einige der grösseren Ausfuhrkanäle ganz von roten Blutkörperchen gefüllt. Sonst enthalten die Harnkanälchen nur ungeformte Detritusmassen. Fettdegeneration im Epithel der geraden Kanälchen und stellenweise auch des Kapillarepithels. Trübe Schwellung des Kapselepithels und Exsudat in den Glomeruluskapselräumen. Bakterien erscheinen vereinzelt in den Kapillaren und an einigen Stellen auch in den Harnkanälchen. Keine Bakterien in den Glomeruluskapselräumen.

Die l. Niere normal. Bakterien lassen sich nicht nachweisen.

N:o 23. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie in den inneren Organen. Sonst ist der Befund normal. In der Blase 7 cm³ klaren Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 42
Leber + 200
L. Niere + 10
R. Niere + 17

Alle 14 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

In der l. Niere Hyperämie, keine Blutungen. Keine Fettdegeneration aber trübe Schwellung des Kapillarendothels und Kapselepithels. Die Harnkanälchen leer, ausser den grösseren derselben, welche vereinzelte abgestossene Epithelzellen und Leukocyten enthalten. Bakterien nur in den Blutgefässen, teils frei, teils in den Leukocyten.

N:o 5.

Die r. Niere ebenso wie die linke, jedoch grösserer Blutgehalt; kleinere Blutungen im Nierenparenchym, die sich aber nicht bis zu den Harnkanälchen erstrecken. Bakterien hier ebenso wie in der l. Niere.

N:o 24. Gewicht 1,650 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. Darminhalt normal. Die ganze Harnmenge, 5 cm³, wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 14
Leber + ∞
L. Niere + 15
R. Niere + 20

Die Harnportionen: I + 1,890, II + 1,500, III + 2,000, IV + 1,400, V + 1,620, VI + 1,000, VII + 2,300, VIII + 1,500, IX + 1,460, X + 1,200.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere ziemlich hyperämisch. Im Nierenparenchym hier und da kleinere Blutungen. An einigen wenigen Stellen scheinen diese Blutungen bis zu den Harnkanälchen zu reichen, so dass man in diesen vielfach rote Blutkörperchen sehen kann, besonders in den grösseren Ausfuhrkanälen, aber auch in den übrigen; vereinzelte Blutkörperchen auch in den Glomeruluskapselräumen. Hier und da in den Harnkanälchen abgestossene Epithelzellen, Leukocyten und Detritusmassen. Keine Fettdegeneration, wohl aber trübe Schwellung im Glomeruluskapselepithel. Bakterien kommen ziemlich sparsam in den Blutgefässen, Harnkanälchen und Lymphwegen, garnicht in den Zellen, nur hier und da in den Leukocyten vor. Die Bakterien sind im allgemeinen ziemlich schwach gefärbt. In der Nähe der Bakterien keine Kleinzellenvermehrung bemerkbar.

Die r. Niere von derselben Beschaffenheit wie die linke, doch ist sie weniger bluthaltig; keine Blutkörperchen sind in den Glomeruluskapselräumen sichtbar. Bakterien ebenso wie in der l. Niere, aber noch sparsamer.

N:o 25. Gewicht 1,125 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Weniger Hyperämie als im vorhergehenden Falle. Die l. Niere hat ein anämisches Aussehen. In der Blase 16 cm³ Harn, der schwach alkalisch und etwas trübe ist, Phosphate, aber keine Blutkörperchen und kein Albumin enthält. Nur 6 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 18
Leber + ∞
L. Niere + 11
R. Niere + 5

Die Harnportionen: I —, II + 5, III + 2, IV —, V —, VI —, VII + 1, VIII + 3, IX —, X + 5, XI —, XII + 3.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere von normalem Blutgehalt. Keine Blutungen. In der Corticalsubstanz an ein paar Stellen 2 kleinere Abscesse, wovon der eine den Eindruck macht in offener Verbindung mit einem Harnkanälchen zu stehen. In den Harnkanälchen Detritusmassen, einzelne Blutkörperchen und einzelne Epithelcylinder, in den grösseren Ausfuhrkanälen auch einige losgelöste Epithelzellen. Trübe Schwellung des Kapselendothels. Stellenweise Fettdegeneration der Epithelzellen der geraden Kanälchen. Ziemlich gut gefärbte Bakterien zeigen sich in zerstreuten Haufen in den Blutgefässen, sowohl frei als auch in den Leukocyten. In den Harnkanälchen sind einzelne, doch etwas schwächer gefärbte Kokken sichtbar. In den Glomeruluskapselräumen keine Kokken.

Die r. Niere enthält keine Abscesse, ist stärker hyperämisch als die linke, aber auch ohne Blutungen, sonst von derselben Beschaffenheit, doch sind in den Harnkanälchen keine roten Blutkörperchen bemerkbar. Bakterien im Blute aber nicht in den Harnkanälchen.

Serie VI.

Intravenöse Injektion von $2^1/_2$ cm³ 24 Stunden alter Bouillonkultur von Staphylococcus aureus. Von solcher Virulenz, dass 1 cm³ ein mittelgrosses Kaninchen in circa 24 Stunden tötet.

N:o 26. Gewicht 1,100 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Alles normal, nur Blutüberfüllung. In der Blase 5 cm³ klaren, neutralen Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 11
Leber + ∞
L. Niere + 8
R. Niere + 15

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

In der l. Niere keine Blutungen. Unbedeutende Fettdegeneration des Kapillarendothels. Sonst vollkommen normaler Befund. Einzelne schwach gefärbte Bakterien in den Blutgefässen. In einem grösseren Blutgefässe erscheinen an einer Stelle etwas reichlicheres Vorhandensein von Leukocyten, welche zum Teil Bakterien in sich aufgenommen haben.

Die r. Niere zeigt nur etwas Hyperämie, sonst ist sie von normalem Aussehen. Bakterien nicht nachweisbar.

N:o 5.

N:o 27. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 30,0° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe hyperämisch. In der Blase 4 cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 15
Leber + ∞
L. Niere + 5
R. Niere + 5

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere zeigt ein vollkommen normales Aussehen. Bakterien nur in den Blutgefässen.

Die r. Niere zeigt eine unbedeutende Anschwellung des Kapillarendothels an einzelnen Stellen, sonst vollkommen normal. Schwach gefärbte Bakterien hier und da in den Blutgefässen, sowie stellenweise auch in den Lymphräumen.

N:o 28. Gewicht 1,650 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Alle Organe hyperämisch. Meteorismus. Darminhalt dünn. In der Blase 18 cm³ trüben Harnes, welcher Blutkörperchen, Spuren von Albumin, Epithelzellen und Detritus enthält. 8 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 15
Leber + 120
L. Niere + 5
R. Niere + 24

Die Harnportionen: I + 420, II + 300, III + 300, IV + 350, V + 600 u. s. w.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere ziemlich stark blutgefüllt. Einzelne Blutungen im Nierenparenchym, die sich aber nicht bis zu den Harnkanälchen erstrecken. Keine kleinzellige Infiltration. Keine Fettdegeneration, stellenweise trübe Schwellung des Kapillarendothels und des Kapselepithels. Exsudat und einzelne abgestossene Epithelzellen und einzelne Blutkörperchen hier und da in den Glomeruli. Keine Bakterien nachzuweisen.

Die r. Niere bedeutend mehr blutgefüllt als die linke, doch erstrecken sich die Blutungen auch hier nicht direkt bis zu den Harnkanälchen, welche ebenso wie die Kapselräume nur Exsudat und Detritusmassen und keine geformten Elemente enthalten. Sonst ist die r. Niere der linken gleich. Schwach gefärbte, vereinzelte Bakterien in den Harnkanälchen und Blutgefässen.

N:o 29. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe hyperämisch. Darminhalt sehr dünn. In der Blase 1 cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 24
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + ∞

Die Harnportionen: I + 6,200, II + 7,550.

Histologische Untersuchung:

Einzelne Blutungen im Nierenparenchym; dieselben erstrecken sich bisweilen bis in die Harnkanälchen, wo deshalb, besonders in den gröberen Ausfuhrkanälen, zahlreiche rote Blutkörperchen neben abgestossenen Epithelzellen, Leukocyten und Detritusmassen vorkommen. Fettdegeneration in einem Teile des Epithels der Tubuli contorti und stellenweise auch im Kapillarendothel. Trübe Schwellung des Kapselepithels. In den Kapselräumen Exsudat, abgestossene Epithelzellen und einzelne Blutkörperchen. Bakterien sowohl in Glomeruluskapselräumen als auch in den Harnkanälchen, ausserdem in den Blutgefässen, teils frei, teils in den Leukocyten, und in den Lymphräumen.

Die r. Niere von derselben Beschaffenheit wie die linke. Bakterien hier ebenso wie dort.

N:o 30. Gewicht 1,150 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. Sonst nichts abnormes. In der Blase 1 cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 23
Leber + ∞
L. Niere + ∞
R. Niere + 20

Die Harnportionen: I + 10,500, II + 9,000.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht sehr blutgefüllt. Keine Blutungen sind sichtbar. Dennoch enthalten die grösseren Ausfuhrkanäle vereinzelte Blutkörperchen und Leukocyten. Auch in den Glomeruluskapselräumen einzelne rote Blutkörperchen und Leukocyten. Trübe Schwellung des Kapselepithels und Kapillarendothels. Fettdegeneration des Kapillarendothels, hauptsächlich in der Pyramidalregion. Bakterien ziemlich zahlreich sowohl im Blute, teils frei, teils in den Leukocyten, als auch in den Harnkanälchen und Glomeruluskapselräumen. Zwischen den Epithelzellen der Tubuli habe ich nur selten, so auch in den Epithelzellen selten Bakterien finden können.

Die r. Niere ist nicht untersucht.

Serie VII.

Intravenöse Injektion von 5 cm³ derselben Bouillonkultur wie in der Serie VI.

N:o 31. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Leber und Milz stark blutgefüllt; die Nieren erscheinen normal. Die Blase enthielt 5 cm³ etwas trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 40
Leber + 79
L. Niere + 12
R. Niere + 4

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht stark blutgefüllt. Kleinere Blutungen hier und da im Nierenparenchym, doch nicht bis zu den Harnkanälchen mit Ausnahme einer Stelle, wo Blutkörperchen in einen Tubulus rectus eingedrungen sind. Keine Fettdegeneration. Trübe Schwellung einiger Epithelzellen in den Glomeruli und stellenweise im Kapillarendothel. Losgelöste Epithelzellen und Exsudat in einigen Glomeruluskapselräumen, wo an einigen Stellen auch rote Blutkörperchen erschienen. In den grösseren Harnkanälchen ganze Gruppen von abgestossenen Epithelzellen und Leukocyten, doch keine roten Blutkörperchen. Die Bakterien sind ziemlich schwach gefärbt, kommen nicht in den Harnkanälchen, wohl aber in den Blutgefässen und Lymphräumen vor.

Die r. Niere etwas weniger blutgefüllt. Keine Blutungen, sonst ebenso wie die linke. Bakterien ebenso wie dort.

N:o 32. Gewicht 1,300 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Alle Organe stark blutgefüllt. Im oberen Teile der l. Niere ist ein cystenartiger Tumor von Sperlingseigrösse. Das Peritoneum etwas injiciert. Die Gedärme meteoristisch aufgetrieben. Darminhalt dünn. In der Blase 4 cm³ klaren Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 11
Leber + ∞
L. Niere + 6
R. Niere + 12

Die Harnportionen: I —, II + 2, III —, IV —, V + 1, VI —, VII —, VIII —.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere normal, nur stark blutgefüllt. Vereinzelte, aber ziemlich gut gefärbte Bakterien in den Blutgefässen, Lymphräumen u. Harnkanälchen.

Die r. Niere stärker blutgefüllt, keine Blutungen sichtbar. Keine Fettdegeneration. Geringe trübe Schwellung, besonders im Kapillarendothel und Kapselepithel. Weder Nekrose noch Desquamation der Zellen. Die Harnkanälchen enthalten keine geformten Elemente, nur Detritusmassen. Bakterien lassen sich mit Schwierigkeit nachweisen und kommen ganz vereinzelt in den Blutgefässen, wie in den Harnkanälchen vor.

N:o 33. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe, auch die Nieren, stark blutgefüllt. Peritoneum injiciert. Die Blase ausgedehnt, enthält circa 30 cm³ Harn. Dieser ist klar, ohne Sedimente. 15 cm³ wurden ausgesäet. Spuren von Albumin.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 32
Leber + ∞
L. Niere + 10
R. Niere + 32

Die Harnportionen: I + 500, II + 320, III + 650, IV + 370, u. s. w.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere etwas blutgefüllt. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym und um diese herum eine kleinzellige Infiltration. Beginnende Fettdegeneration und trübe Schwellung des Kapillarendothels. In einigen Leukocyten einzelne Fetttropfen. Trübe Schwellung des Glomeruluskapselepithels. Rote Blutkörperchen in den Kapselräumen und vereinzelt auch in den Harnkanälchen, wo sich ausserdem abgestossene Epithelzellen, Leukocyten und Detritusmassen befinden. Bakterien ziemlich sparsam, doch ziemlich gut gefärbt in dem Blute, den Lymphräumen und den Leukocyten. In den Harnkanälchen kommen sie nicht vor.

In der r. Niere auch Blutungen im Nierenparenchym, trübe Schwellung und Fettdegeneration. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

N:o 34. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Leber und Milz blutreich, die Nieren, speziell die linke, anämisch. Peritoneum etwas injicert. Die Gedärme meteoristisch. Darminhalt dünn. Die ganze Harnmenge, 4 cm³, wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 21
Leber + ∞
L. Niere + 112
R. Niere + ∞

Die Harnportionen: I + 7,500, II + 10,000, III + 7,800, IV + 6,700 u. s. w.

Histologische Untersuchung:

Kleine Blutungen in der l. Niere. In den Harnkanälchen Blutkörperchen, abgestossene Epithelzellen, Leukocyten und Exsudat aber keine eigentlichen Cylinder. Trübe Schwellung und stellenweise Fettdegeneration des Kapillarendothels, trübe Schwellung und stellenweise Loslösung und Nekrose der Zellen in der Kapsel und dem Epithel der Tubuli contorti. Fettdegeneration in Tub. recti u. contorti. Geringe Vermehrung der Leukocytenzahl in den Glomeruli und um diese herum. Ziemlich gut gefärbte Bakterien, sowohl in dem Blute, als auch in den Harnkanälchen.

Die r. Niere von derselben Beschaffenheit wie die linke. Bakterien wie in dieser.

N:o 35. Gewicht 1,500 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion 1 St. darauf. Hyperämie in allen inneren Organen, kleinere Hämorrhagien in den Lungen. In der Blase 6 cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. –
Blut + 15
Leber + ∞
L. Niere + 151
R. Niere + 132
Alle Harnportionen + ∞.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Reiche Blutanfüllung in den Nieren. Blutungen, Degeneration und Nekrose im Nierenparenchym. Kleinzellige Infiltration. Blutkörperchen in den Harnkanälchen und den Kapselräumen. Trübe Schwellung und zum Teil Fettdegeneration einiger Kapillarendothelzellen. Abgestossene Epithelzellen und Detritusmassen in den Harnkanälchen. Bakterien sowohl im Blute als auch in den Harnkanälchen ziemlich reichlich.

Die r. Niere ist von derselben Beschaffenheit wie die linke.

Serie VIII.

Intravenöse Injektion von 1 cm³ ebenso virulenter Bouillonkultur wie in den Serien VI u. VII.

N:o 36. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Starke Blutfülle der inneren Organe. Darminhalt normal. In der Blase 2 cm³ klaren Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 12
Leber + 150
L. Niere + 7.
R. Niere + 13

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere von ziemlich normalem Blutgehalt. Keine Blutungen. Stellenweise trübe Schwellung des Kapillarendothels und Glomeruluskapselepithels. In den Harnkanälchen keine Blutkörperchen und keine Epithelzellen, aber stellenweise einige Leukocyten. Keine kleinzellige Infiltration, doch scheinen die Kapillaren in den Glomeruli an einigen Stellen mehr als gewöhnlich mit Leukocyten gefüllt zu sein. Bakterien weder in den Harnkanälchen noch Glomeruluskapselräumen, wohl aber in den Blutgefässen. In den Leukocyten zeigen sich ziemlich zahlreiche Bakterien, welche diese erfüllen und ihnen ein beinahe schwarzes Aussehen verleihen.

Die r. Niere hat ein normales Aussehen, nur eine geringe Fettdegeneration im Epithel der Tubuli recti ist vorhanden. Bakterien nur in den Blutgefässen und Lymphwegen, aber nicht in den Harnkanälchen und Glomeruluskapselräumen.

N:o 37. Gewicht 1,350 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Nichts abnormes. In der Blase 5 cm^3 schwach alkalischen, trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 3
Leber + 130
L. Niere + 32
R. Niere + 25

Alle 10 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere hyperämisch. Kleinere Blutungen in der Pyramidalregion. Vereinzelte Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Trübe Schwellung im Kapillarendothel u. im Kapselepithel von mehreren Glomeruli. Fettdegeneration speziell im Epithel der geraden Kanäle, stellenweise aber auch im Kapillarendothel. In den Harnkanälchen ausserdem, hier und da, abgestossene Epithelzellen und detritusähnliche Massen. In den Kapselräumen Exsudat. Leukocytenanhäufung in den Kapillaren. Einzelne Bakterien in den Harnkanälchen; die ringsum liegenden Epithelzellen scheinen normal zu sein. Auch in den Blutgefässen und an den Stellen, wo Blutungen vorkommen, sind Bakterien vorhanden. Bakterien oft, in sowohl mono- als auch polynucleären Leukocyten, aber nie in anderen Zellen und Tubuli contorti. An einigen Stellen einige Kokken zwischen zwei Epithelzellen.

Die r. Niere ungef. von derselben Beschaffenheit wie die linke; das Vorhandensein von Bakterien ebenso, doch sind keine in den Harnkanälchen vorhanden.

N:o 38. Gewicht 1,750 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hämorrhagien im unteren Lobus der l. Lunge. Hyperämie. Darminhalt normal. In der Blase 10 cm³ schwach trüben, albuminfreien Harnes. 5 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 6
Leber + 75
L. Niere + 49
R. Niere + 8

Alle 10 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere ziemlich stark blutgefüllt. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym. Keine Blutungen in den Harnkanälchen. Glomeruli erscheinen normal. Trübe Schwellung, Nekrose und Abstossung einiger Endothelzellen in den Kapillaren. In den Harnkanälchen einzelne abgestossene Epithelzellen, Leukocyten und Detritusmassen. Keine Fettdegeneration. Bakterien erscheinen einzelne in den Blutgefässen, hier und da in Gruppen von 5—6 Stück angehäuft. Auch in den Lymphräumen vereinzelte Bakterien, aber nicht in den Harnkanälchen.

Die r. Niere von ungef. gleichem Blutgehalt wie die linke, doch kann weder trübe Schwellung noch Nekrose oder kleinzellige Infiltration nachgewiesen werden. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

N:o 39. Gewicht 1,900 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe blutreich. Darminhalt dünn. In der Blase 1 1/2 cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 15
Leber + 145
L. Niere + 10
R. Niere + 10

Die Harnportionen: I + 13, II + 21, III + 19.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere ziemlich stark blutgefüllt. Keine Blutungen. Keine Fettdegeneration. In den Glomeruluskapselräumen Exsudat. Das Kapselepithel angeschwollen, ebenso das Kapillarendothel. In den Harnkanälchen einzelne Leukocyten, abgestossenen Epithelzellen und Detritusmassen. Keine kleinzellige Infiltation. Bakterien nur ganz vereinzelt, hier und da in den Kapillaren, aber nicht in den Harnkanälchen.

Die r. Niere gleich wie die linke. Bakterien lassen sich doch nicht nachweisen.

N:o 40. Gewicht 1,650 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe hyperämisch. Darminhalt dünn. Peritoneum injiciert. Die Nieren äusserst stark blutgefüllt, besonders die linke. In der Blase 10 cm³ trüben, Blutkörperchen und etwas Albumin enthaltenden Harnes. 3 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 112
Leber + 154
L. Niere + ∞
R. Niere + 32

Alle 6 Harnportionen + ∞.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark blutgefüllt. Ziemlich reichliche Blutungen auch in die Harnkanälchen hinein. In den Harnkanälchen rote Blutkörperchen, Leukocyten, abgestossene Epithelzellen und Detritusmassen. Trübe Schwellung und sogar Nekrose im Kapillarendothel und oft auch in den ringsum liegenden Epithelzellen. Kleinzellige Infiltration stellenweise um die Blutungen herum. Parenchymatöse Degeneration des Kapselepithels in den Glomeruli und zum Teil Abstossung desselben. Exsudat in den Glomeruluskapselräumen. Bakterien überall, sowohl in den Blutgefässen, als auch in den Harnkanälchen u. Kapselräumen, doch etwas schwach gefärbt.

Die r. Niere wurde nicht untersucht.

Serie IX.

Intravenöse Injektion von 1 cm³ 24 Stunden alten Bouillonkultur, dessen Virulens leider nicht näher bestimmt war.

N:o 41. Gewicht 1,550 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 2 Stunden nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Nichts zu bemerken. In der Blase 15 cm³ klaren, albuminfreien Harnes. 10 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 11
Leber + ∞
L. Niere + 1
R. Niere + 5

Alle Harnportionen steril.

N:o 5.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere von normaler Blutfüllung. Keine Blutungen im Nierenparenchym. Die Harnkanälchen enthalten weder Blutkörperchen noch abgestossene Epithelzellen, aber stellenweise detritusähnliche Massen. Trübe Schwellung des Kapselepithels und stellenweise Exsudatansammlung in der Glomeruli. Die meisten Glomeruli sind normal. Keine Fettdegeneration. Sehr wenig Bakterien; hier und da in den Harnkanälchen einzelne oder in Gruppen Fig. 5. An einer Stelle ist ein Kapillargefäss mit Bakterien vollgepfropft.

Die r. Niere ist sonst normal, nur zeigen sich in einem Glomerulus einige Zellen des Kapselepithels angeschwollen. Bakterien ebenso wie in der linken Niere.

N:o 42. Gewicht 1,700 Gram. Temp. 39,3° C. Das Tier wurde 4 st. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Blutfülle in allen inneren Organen ausser in den Nieren. Kleinere Blutungen in der l. Lunge. In der Blase 2 cm³ klaren Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 70
Leber + ∞
L. Niere + 13
R. Niere + 4

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht stark blutgefüllt. An ein paar Stellen in der Corticalis kleinere Blutungen, welche sich nicht in die Harnkanälchen erstrecken. Glomeruli normal. Trübe Schwellung des Kapillarendothels an einigen Stellen, speziell im Grenzgebiete zwischen Corticalis und Pyramidalis. Keine Fettdegeneration. Die Harnkanälchen leer. Bakterien vereinzelt in den Blutgefässen, den Lymphräumen und zwischen den Zellen, aber nicht in den Harnkanälchen.

Die r. Niere nicht so bluthaltig wie die linke. Sie zeigt ein durchaus normales Aussehen. Bakterien lassen sich mit äusserster Schwierigkeit nachweisen.

N:o 43. Gewicht 1,700 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. In der Blase $1\frac{1}{2}$ cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 21
Leber + 120
L. Niere + 15
R. Niere + 8

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere wurde nicht untersucht.

Die r. Niere von normalem Blutgehalt. Trübe Schwellung an einigen Stellen des Glomeruluskapselepithels und in einigen Kapillarendothelien. Die Harnkanälchen sind leer, nur in den grösseren Ausfuhrkanälen detritusähnliche Massen sichtbar. Keine Fettdegeneration. Keine kleinzellige Infiltration. Bakterien ebenso wie im vorhergehenden Experimente, nur sind in einigen der grösseren Ausfuhrkanälen einzelne Staphylokokken bemerkbar.

N:o 44. Gewicht 1,900 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie. Darminhalt dünn. In der Blase 8 cm³ schwach alkalischen, albuminfreien, trüben Harnes. 4 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 10
Leber + ∞
L. Niere —
R. Niere + 3
Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere ziemlich stark blutgefüllt. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym, doch nicht direkte Blutungen in die Harnkanälchen hinein. Keine trübe Schwellung sichtbar. In den Kapillaren stellenweise ziemlich reiche Ansammlung mononucleärer Leukocyten, ohne die geringste sichtbare Reaktion in der Umgebung. Keine Fettdegeneration. Die Harnkanälchen leer. Bakterien nicht nachweisbar.

Die r. Niere etwas weniger blutgefüllt. Keine Blutungen. Unbedeutende Fettdegeneration des Kapillarendothels. Keine Blutungen im Nierenparenchym. Bakterien nicht nachweisbar.

N:o 45. Gewicht 1,450 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. In der Leber Coccidien. Kleinere Ecchymosen in der l. Pleura und im Pericardium. Diarrhoe. In der Blase 25 cm³ schwach alkalischen Harnes, welcher etwas Albumin und einzelne rote Blutkörperchen enthält. 5 cm³ Harn wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. + 12
Blut + 28
Leber + 150
L. Niere + 16
R. Niere + 80
Die Harnportionen: I + 800, II + 2,000, III + 1,800, IV + 2,800, V + 1,400, VI + 630, VII + 1,000, VIII + 2,500, IX + 1,200, X + 2,000.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere sehr blutreich, doch sieht man nur kleinere Blutungen, welche sich nicht in die Harnkanälchen hinein erstrecken. In einigen Kapillaren Leukocyten angehäuft; an diesen Stellen trübe Schwellung des Kapillarendothels und

Anhäufung von mononucleären Leukocyten, gruppenweise um diese Stellen herum. Trübe Schwellung des Kapselepithels in einigen Glomeruli, sowie Fettdegeneration der Endothelzellen der Kapillaren und des Epithels der geraden Kanälchen. Bakterien nicht nachweisbar in den Blutgefässen, aber hier und da in den Harnkanälchen.

Die r. Niere noch stärker blutgefüllt. Hier sieht man stellenweise auch Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Sonst ist diese Niere von derselben Beschaffenheit wie die linke. Bakterien sowohl in den Blutgefässen, als auch in den Harnkanälchen, aber nicht in den Glomeruluskapselräumen.

Serie X.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 24 Stunden alter Bouillonkultur von Staphylococcus aureus, dessen Virulens nicht näher bestimmt war.

N:o 46. Gewicht 1,725 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe etwas blutgefüllt, sonst nichts zu bemerken. In der Blase circa 30 cm^3 neutralen, ziemlich klaren Harnes ohne Albumin und Blut. 10 cm^3 wurden ausgesäet.

Histologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 12
Leber + 100
L. Niere + 1
R. Niere + 20

Alle 20 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere normal. Keine Bakterien nachweisbar.

Die r. Niere stark blutgefüllt mit zahlreichen Blutungen im Nierenparenchym. Die Blutungen erstrecken sich in die Harnkanälchen hinein, welche blutgefüllt sind, speciell die geraden Kanäle; auch in den gewundenen Kanälen und in den Glomeruluskapselräumen einzelne Blutkörperchen sichtbar. Die Kapselräume enthalten ausserdem Exsudat und abgestossene Epithelzellen. Parenchymatöse Degeneration grosser Gebiete des Nierenepithels, aber nur sparsame Fettdegeneration, besonders im Epithel der Tubuli recti. Die grösseren Ausfuhrkanäle leer, nicht blutgefüllt. Bakterien sind nur vereinzelt in den Blutgefässen und dem Nierengewebe sichtbar. In den Harnkanälchen keine Bakterien nachweisbar.

N:o 47. Gewicht 1,450 Gram. Temp. 39,3° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar daraf. Kleinere Hämorrhagien in den Lungen. Darminhalt dünn. Sonst nichts zu bemerken. In der Blase 4 cm^3 schwach trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 3
Leber + 96
L. Niere —
R. Niere + 2

Alle 8 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht übermässig blutgefüllt. Keine Blutungen. Etwas trübe Schwellung des Kapillarendothels. Keine Fettdegeneration. In den Harnkanälchen, nämlich den grösseren, stellenweise detritusähnliche Massen, sonst sind sowohl Kapselräume als Harnkanälchen leer. Bakterien nur vereinzelt, hier und da in den Blutgefässen und ausserhalb derselben in den Lymphräumen, an einigen Stellen einzelne Staphylokokken in den Harnkanälchen. Diese Kokken im allgemeinen schwach gefärbt. Auch in den Leukocyten einzelne Kokken sichtbar.

Die r. Niere von normaler Beschaffenheit. Bakterien beinahe ausschliesslich in den Blutgefässen, an einzelnen Stellen auch ausserhalb derselben in den Lymphräumen.

N:o 48. Gewicht 1,900 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Hyperämie in allen inneren Organen. Die Nieren erscheinen jedoch ziemlich normal. Darminhalt normal. In der Blase 3 cm³ trüben Harnes, alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 47
Leber + ∞
L. Niere + 6
R. Niere + 28

Die Harnportionen: I + 75, II + 180, III + 124, IV + 200, V + 162, VI + 120.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht stark blutgefüllt. Blutungen in die Harnkanälchen, besonders in die geraden, hinein. Rote Blutkörperchen in einigen Glomeruluskapselräumen und in den Harnkanälchen, hier und da auch in den grossen Ausfuhrkanälen. Trübe Schwellung des Kapillarendothels und des Kapselepithels. Stellenweise abgestossene Epithelzellen in den Harnkanälchen und einzelne Leukocyten. Keine kleinzellige Infiltration, keine Fettdegeneration, auch nicht in den geraden Kanälchen. Schwach gefärbte Bakterien im Blute und in den Lymphwegen zerstreut. An einer Stelle erfüllen die Bakterien ganz und gar eine grössere Vene. In den Glomeruluskapselräumen keine Bakterien bemerkbar, wohl aber ganz vereinzelt in den Harnkanälchen.

Die r. Niere wurde nicht mikroskopiert.

N:o 49. Gewicht 1,775 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Nur Blutfülle zu bemerken. In der Blase 2 cm³ trüben, schwach alkalischen Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 16
Leber + 50
L. Niere + 31
R. Niere + 2.

Die Harnportionen: I + 3, II —, III + 5, IV + 3.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere äusserst stark blutgefüllt. Zahlreiche Blutungen in die Harnkanälchen. Rote Blutkörperchen auch in den Glomeruluskapselräumen und in den geraden und gewundenen Kanälchen. Trübe Schwellung stellenweise im Kapillarendothel, im Kapselepithel und auch im Epithel der Tubuli contorti. Geringe Exsudation in den Glomeruluskapselräumen. Die grösseren Ausfuhrkanäle, einige wenige ausgenommen, sind leer; einige enthalten Detritusmassen und abgestossene Epithelzellen, aber keine Blutkörperchen. Keine Fettdegeneration. Bakterien sowohl im Blute, als auch in den Harnkanälchen, aber nicht in grösseren Haufen, sondern vereinzelt; auch zwischen Epithelzellen sind diese Kokken bisweilen bemerkbar. Auch in den Glomeruluskapselräumen, nach vielem Suchen, einige vereinzelte Bakterien nachweisbar.

Die r. Niere hyperämisch. Kleinere Blutungen, doch nicht in die Harnkanälchen. Unbedeutende trübe Schwellung, ebenso wie in der l. Niere. Keine Fettdegeneration. Die Harnkanälchen enthalten stellenweise exsudative Massen, meistens sind sie aber leer. Bakterien in den Harnkanälchen und Lymphräumen, nicht in grösseren Haufen, sondern einzeln.

N:o 50. Gewicht 1,500 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe blutreich. Diarrhoe. Geringe peritonitische Reizung. In der Blase $1\,^1/_2$ cm³ trüben alkalischen Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. + 7
Blut + 83
Leber + ∞
L. Niere + 60
R. Niere + 150

Alle 3 Harnportionen + ∞.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark blutgefüllt. Kleinere Blutungen hier und da im Nierenparenchym. Parenchymatöse Degeneration der Zellen in der Gegend der Blutungen; beginnende kleinzellige Infiltration um die Glomeruli und die Blutungen. Fettdegeneration des Epithels der geraden Kanäle. In den Harnkanälchen rote Blutkörperchen, Leukocyten, abgestossene Epithelzellen und Detritusmassen. Bakterien in den Harnkanälchen sowohl einzeln, als auch in Gruppen von sogar circa 10 Stück. Im allgemeinen sind die Bakterien schwach gefärbt. Auch zeigen sich Bakterien im Blute, in den Lymphräumen und einzelne derselben in den Glomeruluskapselräumen und Leukocyten.

Die r. Niere wurde nicht untersucht.

Serie XI.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 24 stündigen Bouillonkultur von Staphylococcus, dessen Virulens nicht näher bestimmt war.

N:o 51. Gewicht 1,600 Gram. Temp. 38,$_8{}^0$ C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Blutfülle in den inneren Organen, sonst nur einige Coccidien in der Leber zu bemerken. In der Blase 8 cm^3 schwach alkalischen, schwach trüben Harnes, der weder Blutkörperchen noch Albumin enthält. 4 cm^3 wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 6
Leber + 132
Milz + ∞
L. Niere + 12
R. Niere + 15

Alle 8 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere stark blutgefüllt. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym. Keine Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Glomeruli normal. Keine Fettdegeneration, nur trübe Schwellung hier und da in den Kapillarwänden. Ziemlich gut gefärbte Bakterien in den Kapillaren und Lymphräumen.

Die r. Niere normal. Bakterien ebenso wie in der linken Niere.

N:o 52. Gewicht 1,750 Gram. Temp. 38,$_9{}^0$ C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. In der l. Pleura ein reichlicher seröser Erguss. Sonst nichts weiter als Hyperämie zu bemerken. In der Blase 2 cm^3 ziemlich klaren Harnes. Alles wurde augesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 4
Leber + 120
L. Niere + 32
R. Niere + 6

Die Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere blutreich. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym. Sonst hat die Niere ein normales Aussehen. Einzelne Bakterien in den Lymphräumen und Kapillaren, gar keine in den Harnkanälchen und zwischen den Epithelzellen.

Die r. Niere von normaler Blutfüllung und sonst normaler Beschaffenheit. Keine Bakterien nachweisbar.

N:o 53. Gewicht 1,200 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe erscheinen normal. Besonders sind die Nieren eher anämisch als blutreich. Keine Hämorrhagien. In der Blase 3 cm³ etwas trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 16
Leber + 89
L. Niere + 15
R. Niere —

Alle 6 Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht stark blutreich. Im Nierenparenchym doch Blutungen, welche sich im allgemeinen nicht bis zu den Harnkanälchen erstrecken, sondern zwischen der Kapillarwand und der Kanälchenwand liegen ohne die letzgenannte zu durchdringen ausser an einer Stelle, wo diese geborsten zu sein scheint und Blut in einen Tubulus rectus eingedrungen ist. Sonst enthalten die Tubuli keine Blutkörperchen, nur einzelne Leukocyten und abgestossene Epithelzellen. Trübe Schwellung im Kapillarendothel. Die Glomeruli normal. Keine Fettdegeneration. In den Harnkanälchen keine Bakterien, im Blute und im Gewebe nur vereinzelte nachweisbar.

Die r. Niere ist von derselben Beschaffenheit wie die linke, doch sieht man hier keine Blutungen in die Harnkanälchen hinein. Bekterien ebenso wie in der l. Niere.

N:o 54. Gewicht 1,950 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe stark blutgefüllt. Besonders die Nieren stark blutgefüllt. Kleinere Hämorrhagien in den Lungen und im Pericardium. Keine Peritonitis. Darminhalt dünn. In der Blase 10 cm³ schwach alkalischen, trüben Harnes, der Phosphate, Epithelzellen und rote Blutkörperchen enthält. 4 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 42
Leber + 128
L. Niere + 22
R. Niere + 18

Die Harnportionen: I + 6,000, II + 1,200, III + 4,000, IV + 3,200, V + 8,000. VI + 6,700, VII + 4,900, VIII + 5,000.

Histologische Untersuchung:

Ziemlich starke Hyperämie der l. Niere, wo ausserdem zahlreiche Blutungen bemerkt wurden. Blutkörperchen stellenweise in den Harnkanälchen und nebst Exsudat auch in den Kapselräumen. In den Harnkanälchen abgestossene Epithelzellen und Detritusmassen. Trübe Schwellung des Kapselepithels und des Kapillarendothels. Keine Fettdegeneration. Äusserst schwach gefärbte Bakterien hier und

da im Nierenparenchym, zwischen den Zellen und in den Blutgefässen, auch an einzelnen Stellen in den Harnkanälchen, aber nicht in den Glomeruluskapselräumen.

Die r. Niere ebenso wie die linke. Bakterien auch ebenso wie da, nur nicht in den Harnkanälchen nachweisbar.

N:o 55. Gewicht 1,750 Gram. Temp. 39,2° C. Das Tier wurde 12 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Die inneren Organe blutreich. Kleinere Ecchymosen in Pleura und Pericardium. Darminhalt dünn. Sonst nichts abnormes. In der Blase 1 $^1/_2$ cm^3 trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut +20
Leber +∞
Milz +∞
L. Niere +25
R. Niere +14

Die Harnportionen: I +∞, II +∞, III +∞.

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere von ziemlich normaler Blutfüllung. Kleinere Blutungen im Nierenparenchym, doch erstrecken sie sich nicht direkt in die Harnkanälchen hinein. In einigen wenigen Glomeruli sieht man einige rote Blutkörperchen in den Kapselräumen, das Kapselepithel angeschwollen. In diesen Kapselräumen Exsudat. Die Harnkanälchen sonst leer, nur befinden sich stellenweise in den grösseren Ausfuhrkanälen Exsudat, Detritusmassen, einzelne Epithelzellen und rote Blutkörperchen. Keine Fettdegeneration. Das Kapillarendothel stellenweise angeschwollen, trübe Schwellung in einigen Tubuli contorti, geringe kleinzellige Infiltration um die Blutungen herum. Bakterien kommen in den Glomeruluskapselräumen, Harnkanälchen, Blutgefässen und Lymphwegen vor. Doch scheinen die in den Harnkanälchen befindlichen etwas schwächer gefärbt, als diejenigen im Blute zu sein.

Die r. Niere etwas mehr blutgefüllt, sonst von derselben Beschaffenheit wie die linke. An ein paar Stellen Thrombenbildung in einigen Blutgefässen und kleinzellige Infiltration um diese herum. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

Serie XII.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 24 St. alten Bouillonkultur von. Staph. aur. dessen Virulens leider nicht näher bestimmt wurde.

N:o 56. Gewicht 2,550 Gram. Temp. 38,8° C. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Starke Blutfülle in allen Organen, besonders in der Leber und Milz. Die Blase leer. Der feuchten Blasenwand wurde eine Probe zu kultureller Untersuchung entnommen.

N:o 5.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 50
Leber + ∞
Milz + ∞
L. Niere + 21
R. Niere + 30
Harn —

Histologische Untersuchung:

In der l. Niere trübe Schwellung des Endothels der Glomeruluskapillaren. Sonst keine Abnormitäten zu verzeichnen. Schwach gefärbte Bakterien in den Kapillaren, aber nicht ausserhalb derselben.

Die r. Niere der linken gleich. Bakterien nicht nachweisbar.

N:o 57. Gewicht 2,000 Gram. Temp. 38,9° C. Das Tier wurde 4 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. In der l. Lunge kleinere Hämorrhagien. Die Organe blutreich. Diarrhoe. Keine Peritonitis. In der Blase 3 cm³ trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 21
Leber + ∞
Milz + ∞
L. Niere + 10
R. Niere + 26

Alle Harnportionen steril.

Histologische Untersuchung:

Beide Niere anscheinend normal. Bakterien in den Kapillaren und stellenweise auch in den Lymphräumen.

N:o 58. Gewicht 2,250 Gram. Temp. 39,1° C. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Alle Organe stark blutgefüllt. Darminhalt dünn. Kleinere Ecchymosen in der Leber. Das Peritoneum glatt, nicht injiciert. In der Blase 1 cm³ etwas trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 34
Leber + ∞
Milz + ∞
L. Niere + 60
R. Niere + 7

Die Harnportionen: I + 600, II + 260.

Histologische Untersuchung:

L. Niere. Nur an einigen Stellen im Grenzgebiete von Corticalis und Pyramidalis Blutungen, welche sich nicht in die Harkanälchen erstrecken. Diese enthalten keine roten Blutkörperchen, wohl aber abgestossene Epithelzellen, Leukocyten und Detritus. Dagegen existieren in den Kapselräumen an einigen Stellen einzelne rote Blutkörperchen und Exsudatmassen. Keine Fettdegeneration, wohl aber trübe Schwellung und Aufquellung des Kapselepithels und Kapillarendothels. Keine kleinzellige Infiltration. Bakterien nur in den Kapillaren und Lymphräumen, nicht in den Harnkanälchen nachweisbar.

Die r. Niere ebenso wie die linke, doch keine Blutkörperchen in den Glomeruluskapselräumen. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

N:o 59. Gewicht 2,250 Gram. Temp. 39,0° C. Das Tier wurde 8 St. nach der Infektion getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Starke Blutfülle in allen Organen. Das Peritoneum etwas injiciert. Darminhalt dünn. Kleinere Blutungen in beiden Lungen. In der Blase 4 cm³ trüben Harnes, der Phosphate, rote Blutkörperchen und Epithelzellen enthält. 2 cm³ wurden ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. —
Blut + 16
Leber + ∞
Milz + ∞
L. Niere + 15
R. Niere + 38

Die Harnportionen: I + 2,000, II + 1,600, III + 2,000, IV + 1,200.

Histologische Untersuchung:

Zahlreiche Blutungen in der blutreichen l. Niere. Blutkörperchen, Leukocyten, abgestossene Epithelzellen und Detritusmassen in den Harnkanälchen, desgleichen in den Kapselräumen. Fettdegeneration und trübe Schwellung des Kapillarendothels, besonders in den Glomeruli, und des Epithels der geraden Kanäle. Keine kleinzellige Infiltration. Die Zellen im Blutungsgebiete und ringsum degeneriert. Bakterien einzeln und in Gruppen in den Blutgefässen u. in den Harnkanälchen.

Die r. Niere wurde nicht untersucht.

N:o 60. Gewicht 2,450 Gram. Temp. 39,1° C. Das Kaninchen wurde nach 12 St. getötet. Obduktion ein paar Stunden später. Darminhalt dünn. Geringe Peritonitis. Starke Hyperämie überall. In der Blase $^1/_2$ cm³ stark trüben Harnes. Alles wurde ausgesäet.

Bakteriologische Untersuchung:

Perit. + 2
Blut + 200
Leber + ∞
Milz + ∞
L. Niere + 78
R. Niere + 141
Harn + ∞

Histologische Untersuchung:

Die l. Niere nicht übermässig stark blutgefüllt. Im Nierenparenchym kleinere Blutungen, Degeneration der Zellen und zum Teil Zerfall der Zellen in der Blutungsgegend. In den Kapillaren der Inhalt an Leukocyten etwas vermehrt; das Kapselepithel stellenweise angeschwollen. Keine Fettdegeneration. In den Harnkanälchen Blutkörperchen, abgestossene Epithelzellen, Zellenreste und Detritusmassen. Bakterien in den Blutgefässen, ausserhalb derselben, in den Harnkanälchen, den Lymphräumen und in den Leukocyten ziemlich reichlich vorhanden. An einer Stelle ist eine Kapillare ganz mit Bakterien vollgepfropft, die Zellen in der Nähe etwas degeneriert, die Zellenkerne schwach gefärbt und die Zellencontouren undeutlich. Einige Bakterien sind durch der degenerierten Kapillarenwand in die umgebenden Gewebe durchgedrungen. (Fig. 4.)

Die r. Niere ebenso wie die linke. Keine Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Bakterien ebenso wie in der l. Niere.

Bevor ich die Resultate, welche in den obenstehenden Protokollen verzeichnet sind, näher auseinandersetze, will ich eine kurze Resumé über dieselben in Analogie mit den Resuméen bei Versuchen mit Pneumokokken geben.

Serie I. (N:o 1—5.)

Das Gewicht der Tiere schwankt zwischen 1,250 und 1,600 Gram. Intravenöse Injektion von $2\,^1/_2$ cm^3 Staphylococcusbouillon, welche in 24 St. ein mittelgrosses Kontrollkaninchen tötete. Die Tiere wurden $^1/_{12}$, $^1/_6$, $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 St. nach der Infektion getötet.

Blutfülle [1]) wurde nach $^1/_{12}$, $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 St. konstatiert; Coccidien bei N:o 3. Der Harn wurde chemisch bei N:o 1 u. 4 untersucht und sowohl albumin- als blutfrei gefunden.

Kulturell liessen sich Bakterien in Blute, Leber und beiden Nieren bei allen Versuchstieren nachweisen.

Histologisch wurde nur Hyperämie und Anschwellung des Kapselepithels bei N:o 4 u. 5, Blutungen bei N:o 5 gefunden.

---

[1]) Man könnte sich ja denken, dass die konstatierte Blutfülle wenigstens teilweise von der Todesart abhängt. Bei Kontrollversuchen zeigt es sich jedoch, dass keine so nennenswerte Blutfülle, wie die bei meinen Versuchen observierte, nur durch einen Schlag in den Nacken hervorgerufen wird.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung:

Bakterien nach	$^1/_{12}$ St.	$^1/_6$ St.	$^1/_4$ St.	$^1/_2$ St.	1 St.
im Harn	—	—	$+^1/_{10}$	—	—
im Peritoneum	—	—	—	—	—
im Blut	+68	+120	+61	+13	+30
in der l. Niere	+40	+100	+24	+81	+12
in der r. Niere	+31	+16	+62	+120	+32
in der Leber	+126	+∞	+∞	+∞	+60

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach $^1/_{12}$ St.		$^1/_6$ St.		$^1/_4$ St.		$^1/_2$ St.		1 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—		
Blut	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blut		—	—	—	—	—	—	—	—	—
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	+	+	—	—	+	+	+	—	+
Blutungen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+

Serie II. (N:o 6—10.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,100 und 1,700 Gram. Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 einer 24 St. alten Staphylococcusbouillon, wovon 1 cm^3 in mehreren Tagen ein Kaninchen tötete. Die Tiere wurden $^1/_{12}$, $^1/_6$, $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 St. nach der Infektion getötet. Hyperämie wurde bei N:o 8, 9 u. 10 konstatiert. Der Harn wurde bei N:o 6 u. 10 chemisch untersucht und albumin- und blutfrei gefunden.

Kulturell konnten Bakterien bei allen Versuchstieren in Blute, Leber und beiden Nieren nachgewiesen werden.

Histologisch liess sich Hyperämie bei N:o 6, 7, 8, u. 10, Fettdegeneration bei N:o 8 und trübe Scwellung bei keinem konstatieren.

N:o 5.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung:

Bakterien nach	1/12 St.	1/6 St.	1/4 St.	1/2 St.	1 St.
im Harn	—	—	—	—	—
im Peritoneum	—	—	—	—	—
im Blut	+ 12	+ 51	+ 41	+ 5	+ 13
in der l. Niere	+ 11	+ 16	+ 2	+ 1	+ 5
in der r. Niere	+ 3	+ 20	+ 33	— 3	+ 11
in der Leber	+ 60	+ 21	+ 160	+ 50	+ 72

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach 1/12 St.		1/6 St.		1/4 St.		1/2 St.		1 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blut	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blut	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+
Blutungen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Serie III. (N:o 11—15.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,000 und 1,650 Gram. Injektion von 5 cm^3 einer 24 St. alten Bouillonkultur von Staphylococcus aureus solcher Virulenz, dass 1 cm^3 davon ein mittelgrosses Kaninchen in 48 St. tötete. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Infektion getötet. Bei der Obduktion fand man Blutfülle der inneren Organe bei allen Versuchstieren, kleine Blutungen in den Lungen der 1 u. 6 St. nach der Infektion getöteten Tiere, Diarrhoe 4 u. 6 St., das Peritoneum injiciert 12 St. nach der Infektion. Kulturell liessen sich Bakterien im Blute aller Versuchstiere nachweisen. Ebenso in der Leber und in beiden Nieren.

Histologisch fand man Blutungen im Nierenparenchym bei allen 5 Versuchstieren; Blutkörperchen in den Harnkanälchen nach 2, 6, 8 und 12 St.; trübe Schwellung und Fettdegeneration [1]) bei allen Versuchstieren; abgestossene Epithelzellen in den Harnkanälchen bei allen 5 Versuchstieren; kleinzellige Infiltration in den Nieren 6 u. 12 St. nach der Infektion. Bakterien konnte man in Schnitten bei allen 5, in den Harnkanälchen bei den Tieren 6, 8 u. 12 St. nach d. Inf. nachweisen.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	$+ {}^{2}/_{10}$	—	+ 56	+ 320	+ 7,125
im Peritoneum . . .	—	—	—	+ 1	—
im Blut	+ 60	+ 47	+ 120	+ 150	+ 110
in der l. Niere . . .	+ 32	+ 60	+ 45	+ 11	+ 25
in der r. Niere . . .	+ 28	+ 40	+ 38	+ 21	+ 120
in der Leber	$+ \infty$	$+ \infty$	$+ \infty$	$+ \infty$	$+ \infty$

Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	+	+	+	+	+	
Blut	+	+	—	+	+	+	+	+	+	
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—	—	—	—	+	+	+	+	+	
Blut	+	—	—	—	+	+	+	+	—	
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Blutungen	+	—	+	+	+	+	+	+	+	

[1]) Hier muss dieselbe Bemerkung welche ich bei den Experimenten mit Diplococcus pneumoniae gemacht habe, hervorgehoben werden. Die Fettdegeneration war vielleicht schon früher vorhanden.

Serie IV. (N:o 16—20.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,350 und 1,650 Gram. Intravenöse Injektion von 1 cm^3 einer 24 St. alten Staphylococcusbouillon, welche so stark ist, dass 1 cm^3 davon in etwa 48 St. ein Kaninchen von mittlerer Grösse tötete. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Infektion getötet. Bei der Obduktion erwiesen sich die inneren Organe blutreich 4, 6, 8 und 12 nach d. Inf., die Nieren waren 2 u. 4 St. nach d. Inf. von normalem Blutgehalt. 8 St. nach der Inf. war das Peritoneum injiciert. Rote Blutkörperchen im Harne 6 Stunden nach der Inf.

Histologisch konnten Blutungen nach 6, 8 u. 12 St., Blutkörperchen in den Harnkanälchen nach 6 u. 12 St. nachgewiesen werden. Trübe Schwellung zeigte sich bei allen 5 Versuchstieren; abgestossene Epithelzellen in den Harnkanälchen nach 6, 8 u. 12 St. Bei keinem dieser Versuchstiere liess sich Fettdegeneration nachweisen. Bakterien sah man in Schnitten bei allen 5 Tieren, aber nicht in der l. Niere 4 St. nach der Inf.

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

Bakterien nach . . .	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	$+^1/_{16}$	—	+50	—	+231
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
im Blut	+30	+25	+70	+25	+14
in d. l. Niere	+17	+7	+98	+16	+11
in d. r. Niere	+23	+5	+115	+17	+15
in d. Leber	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	$+\infty$	+66

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere, r. Niere		l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In d. Harnkanälchen:										
Bakterien	—		—	—	+	+	+	—	+	+
Blutkörperchen	—		—	—	+	+	—	—	+	+
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—		—	—	+	+	+	—	+	+
Blutkörperchen	—		—	—	+	+	—	—	+	+
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+		—	+	+	+	+	+	+	+
Blutungen	—		—	—	+	+	+	—	+	+

Serie V. (N:o 21—25.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankte zwischen 1,125 und 1,650 Gram. Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 derselben 24 St. alten Staphylococcusbouillon, wie bei der Serie IV. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 und 12 St. nach der Infektion getötet. Im allgemeinen zeigte die immer unmittelbar darauf vorgenommene Obduktion, nur grössere Blutfülle als gewöhnlich. Nach 12 Stunden war die l. Niere etwas mehr anämisch als gewöhnlich. Nach 4 St. zeigten sich kleinere Hämorrhagien in den Lungen. Sonst war alles makroskopisch normal. Im allgemeinen wurde die ganze Harnmenge ausgesäet, nur nach 12 St. untersuchte ich den Harn chemisch und mikroskopisch und fand ihn frei von sowohl Blut als Albumin. Histologisch wurden Blutungen 2, 4 u. 8 St. nach der Inf. gefunden.

Résumé der bakteriologischen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	+ $^2/_{16}$	—	+ 1,587	+ $^{19}/_{12}$
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
im Blut	+ 5	+ 23	+ 42	+ 14	+ 18
in d. l. Niere	+ 3	+ 10	+ 10	+ 15	+ 11
in d. r. Niere	+ 11	+ 6	+ 17	+ 20	+ 5
id d. Leber	+ ∞	+ ∞	+ 200	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	+		+	—
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+
Blutungen	+	—	—	—	—	+	+	+	—	—

Serie VI. (N:o 26—30.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,100 und 1,650 Gram. Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 einer Staphylococcusbouillonkultur, wovon 1 cm^3 in circa 24 St. ein Kaninchen von Mittelgrösse tötete. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle wurde bei allen Versuchstieren konstatiert, Diarrhoe nach 6 und 8 St. Histologisch fand man in den Nieren Blutungen bei 28 u. 29, Fettdegeneration bei 26, 29 u. 30, trübe Schwellung des Kapillarendothels bei 27, 28 u. 30 und des Glomeruluskapselepithels bei 28, 29 u. 30. Der Harn wurde bei 28 untersucht und es zeigte sich, dass er Blut und Albuminspuren enthielt.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	—	+ 400	+ 6,875	+ 9,750
im Peritoneum	—	—	—	—	—
im Blut	+ 11	+ 15	+ 15	+ 24	+ 23
in d. l. Niere	+ 8	+ 5	+ 5	+ ∞	+ ∞
in d. r. Niere	+ 15	+ 5	+ 24	+ ∞	+ 20
im Leber	+ ∞	+ ∞	+ 120	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	+	+	+	
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	+	+	+	
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	+	+	+	
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	—	+	+	—	+	+	+	+	
Blutungen	—	—	—	—	+	+	+	+	—	

Serie VII. (N:o 31—35.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,250 und 1,600 Gram. Intravenöse Injektion von 5 cm^3 einer so virulenten 24 St. alten Staphylococcusbouillonkultur, dass 1 cm^3 derselben in 24 St. ein Kaninchen tötete. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle wurde bei allen Versuchstieren konstatiert, bei 31 u. 34 waren jedoch die Nieren weniger blutreich. Das Peritoneum bei 32, 33 u. 34 etwas injiciert; Diarrhoe bei 32 u. 34; Blutungen in den Lungen bei 35.

Kulturell liessen sich Bakterien im Blut, Leber u. beiden Nieren aller Versuchstiere nachweisen; im Harne bei 32—35; das Peritoneum war bei allen steril.

Histologisch fand man Blutungen in den Nieren bei 31, 33—35, trübe Schwellung des Kapillarendothels bei 31, 32, 33, 34 u. 35 und des Kapselepithels bei 31, 32, 33 u. 34, Fettdegeneration des Kapillarendothels bei 33, 34 u. 35 und des Epithels der geraden Kanälchen und der Tubuli contorti bei 34, abgestossene Epithelzellen bei 31, 33, 34 u. 35; Exsudat und Detritusmassen bei 31, 33, 34 u. 35 in den Glomeruluskapselräumen und den Harnkanälchen.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	+⅜	+400	+8,900	+∞
im Blut	—	—	—	—	—
im Peritoneum	+40	+11	+32	+21	+15
in d. l. Niere	+12	+6	+10	+112	+151
in d. r. Niere	+4	+12	+32	+∞	+132
in d. Leber	+79	+∞	+∞	+∞	+∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	+	+	—	—	+	+	+	+
Blutkörperchen	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blutkörperchen	+	—	—	—	+	+		—	+	+
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutungen	+		-	—	+	+	+	+	+	+

Serie VIII. (N:o 36—40.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,350 und 1,900 Gram. Intravenöse Injektion von 1 cm^3 der stärkeren Staphylococcusbouillon, wovon 1 cm^3 ein mittelgrosses Kaninchen in 24 St. tötete. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle der inneren Organe wurde makroskopisch konstatiert bei den Tieren 36, 38—40, Diarrhoe bei 39 u. 40, das Peritoneum injiciert bei 40, Blutungen im unteren Lobus der l. Lunge bei 38. Der Harn wurde bei 38 u. 40 untersucht, war albuminfrei bei 38, albuminhaltig bei 40.

Kulturell liessen sich Bakterien in Blut, Leber und beiden Nieren aller 5 Versuchstiere, im Harn bei 39 u. 40 nachweisen. Das Peritoneum war bei allen steril.

Histologisch fand man Blutungen in den Nieren bei 37, 38 u. 40, trübe Schwellung im Kapillarendothel und im Kapselepithel schon 2 St. nach der Infektion, das Endothel der Kapillaren und Epithel der Glomeruluskapsel angeschwollen auch 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Inf., doch war bei 36 u. 38 das Epithel der Glomeruli und die Kapillarendothelien der r. Niere normal. Fettdegeneration ist mir nur 2 u. 4 St. nach der Inf. nachzuweisen gelungen. Abgestossene Epithelzellen in den Harnkanälchen bei 37, 38, 39 u. 40. Kleinzellige Infiltration bei (36), 37 u. 40, Exsudat in den Glomeruli bei 37 u. 40. Bakterien nachweisbar bei allen 5 Versuchstieren.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	—	—	+ 18	+ ∞
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
im Blut	+ 12	+ 3	+ 6	+ 15	+ 112
in d. l. Niere	+ 7	+ 32	+ 49	+ 10	+ ∞
In d. r. Niere . . .	+ 13	+ 25	+ 8	+ 10	+ 32
in d. Leber	+ 150	+ 130	+ 75	+ 145	+ 154

Résumé der histologischen Untersuchung:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	+	—	—	—	—	—	+	
Blutkörperchen	—	—	+	—	—	—	—	—	+	
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	+	
Blutkörperchen	—	—		—	—	—	-	—	·	
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	+	+	+	+	+	+	—	+	
Blutungen	—	—	+	+	+	+	—	—	+	

Serie IX. (N:o 41—45.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,450 und 1,900 Gram. Intravenöse Injektion von 1 cm^3 einer Staphylococcusbouillonkultur, deren Virulenz nicht näher bestimmt war. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Infektion getötet. Makroskopisch konstatierte man Hyperämie bei 41—45, Diarrhoe bei 44 u. 45, Blutungen in den Lungen bei 42 u. 45. Bei chemischer Untersuchung des Harnes erwies sich dieser bei 41 u. 44 albuminfrei, 45 enthielt Spuren von Albumin.

Kulturell liessen sich Bakterien in Blut, Leber u. Nieren bei allen Tieren nachweisen, nur bei 44 war die l. Niere Bakterienfrei. Das Peritoneum war bei 41—44 steril.

Histologisch waren nicht in allen untersuchten Nieren Bakterien nachzuweisen. Blutungen wurden konstatiert bei 42, 44 u. 45, Fettdegeneration des Kapillarendothels bei 44 u. 45, des Epithels der geraden Kanälchen bei 45, trübe Schwellung des Kapillarendothels bei 42, 43 u. 45, des Kapselepithels bei 41, 43 u. 45, Exsudat in den Glomeruluskapselräumen bei 41. Abgestossene Epithelzellen bei 41.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	—	—	—	+ 1,613
im Peritoneum	—	—	—	—	+ 12
im Blut	+ 11	+ 70	+ 21	+ 10	+ 28
in d. l. Niere	+ 1	+ 13	+ 15	—	+ 16
in d. r. Niere	+ 5	+ 4	+ 3	+ 8	+ 80
in d. Leber	+ ∞	+ ∞	+ 120	+ ∞	+ 150

Résumé der Lokalisation der Bakterien u. Blutungen:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	+	+	—	—	+	—	—	+	+	
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	—	—	+	
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—		—	—	—	—	—	—	—	
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	—	+	—	—	+	—	+	+	
Blutungen	+	+	+	+	+	—	—	+	+	

Serie X. (N:o 46—50.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,450 und 1,900 Gram. Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 einer Staphylococcusbouillonkultur deren Virulenz, nicht näher bestimmt war. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 und 12 St. nach der Infektion getötet. Makroskopisch sah man Hyperämie in den inneren Organen in allen fünf Experimenten, Blutungen in den Lungen bei 47, Diarrhoe bei 47 u. 50. Der Harn wurde bei 46 untersucht und frei von Albumin gefunden. Das Peritoneum bei 50 leicht injiciert.

Kulturell liessen sich Bakterien bei allen fünf Versuchstieren in Blute, Leber und beiden Nieren, ausser der linken bei 47, nachweisen.

Histologish waren in den Nieren Blutungen bei allen ausser 47 nachweisbar. Trübe Schwellung in den Kapillarwänden und dem Glomeruluskapselepithel bei allen fünf Tieren; bei 46 u. 50 stellenweise parenchymatöse und fettige Degeneration des Nierenepithels. Exsudat in den Glomeruluskapselräumen bei 46. Abgestossene Epithelzellen in den Harnkanälchen bei 46, 48—50.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	—	+ 144	+ 3	+ ∞
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	+ 7
im Blut	+ 12	+ 3	+ 47	+ 16	+ 83
in d. l. Niere	+ 1	—	+ 6	+ 31	+ 60
in d. r. Niere	+ 20	+ 2	+ 28	+ 2	+ 150
in d. Leber	+ 100	+ 96	+ ∞	+ 50	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	+	—	+		+	+	+	
Blutkörperchen	—	+	—	—	+		+	—	+	
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien		—	—	—	—		+	—	+	
Blutkörperchen	—	+	—	—	+		+	—	—	
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	—	+	+	+	+		+	+	+	
Blutungen	—	+	—	—	+		+	+	+	

Serie XI. (N:o 51—55.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,200 und 1,950 Gram. Intravenöse Injektion von $2\,^1/_2$ cm^3 derselben 24 St. alten Staphylococcus-bouillonkultur wie in der vorhergehenden Serie. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 und 12 St. nach der Infektion getötet. Bei allen Tieren ausser 53 wurde

Blutfülle der inneren Organe konstatiert. Diarrhoe bei 54 u. 55, Blutungen in der Pleura und dem Pericardium bei 54 u. 55, seröser Erguss in der Pleura bei 52, Coccidien in der Leber bei 47. Der Harn war bei 51 albumin- und blutfrei, bei 54 bluthaltig aber albuminfrei.

Kulturell konnten Bakterien in Blut, Leber und Nieren aller Versuchstiere nachgewiesen werden, doch wuchsen in der r. Niere von 53 keine Kolonien, bei 54 u. 55 war der Harn bakterienhaltig.

Histologisch fand man trübe Schwellung im Kapillarendothel (51, 53—55) und im Kapselepithel (54—55). Keine Fettdegeneration. Kleinzellige Infiltration bei 55, Exsudat und abgestossene Epithelzellen bei 53—55 in d. Harnwegen.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	—	—	+ 4,875	+ ∞
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
im Blut	+ 6	+ 4	+ 16	+ 42	+ 20
in der l. Niere . . .	+ 12	+ 32	+ 15	+ 22	+ 25
in der r. Niere . . .	+ 15	+ 6	—	+ 18	+ 14
in der Leber	+ 132	+ 120	+ 89	+ 128	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In d. Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+
Blutkörperchen	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+
Blutungen	+	—	+	—	+	+	+	+	+	+

Serie XII. (N:o 56—60.)

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 2,000 und 2,550 Gram. Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 einer 24 St. alten Staphylococcusbouillonkultur, deren Virulenz nicht näher bestimmt wurde. Die Tiere wurden 2, 4, 6, 8 u. 12 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle wurde bei allen 5 Versuchstieren konstatiert, Hämorrhagien in den Lungen bei 57 u. 59, in der Leber bei 58, Diarrhoe bei 57, 58, 59 u. 60, Peritonitis bei 60. Der Harn war bluthaltig bei 59, bei den anderen Tieren wurde er nicht untersucht.

Kulturell fand man Staphylokokken bei allen 5 Versuchstieren in Blut, Leber, Milz und beiden Nieren; bei 60 im Peritoneum.

Histologisch konnten Blutungen in den Nieren bei 58, 59 u. 60 nachgewiesen werden; trübe Schwellung bei 56, 58, 59 u. 60 im Kapillarendothel, bei 58 im Kapselepithel, bei 59 auch im Epithel der Tubuli recti; Fettdegeneration nur bei 59, Exsudat und abgestossene Epithelzellen bei 58, 59 u. 60. Kleinzellige Infiltration bei 60.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
im Harn	—	—	+430	700	+∞
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	+2
im Blut	+50	+21	+34	+16	+20
in der l. Niere . . .	+21	+10	+60	+15	+78
in der r. Niere . . .	+30	+26	+7	+38	+141
in der Leber	+∞	+∞	+∞	+∞	+∞

Résumé der histologischen Untersuchung:

	Nach 2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		12 St.	
	l. Niere,	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In d. Harnkanälchen:										
Bakterien.	—	—	—	—	—	—	+		+	+
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	+		+	—
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien.	—				—	—			—	
Blutkörperchen	—	—	—	—	+	—	+		—	—
Im Nierenparenchym:										
Bakterien.	+	—	+	+	+	+	+		+	+
Blutungen	—	—	—	—	+	+	+		+	+

Prüft man diese Versuche mit Staphylococcus aureus, so findet man, dass in den beiden Versuchsserien I und II, wo alle Kaninchen binnen einer Stunde getötet wurden, in 9 Fällen von 10 der Harn steril war, in vollkommener Übereinstimmung mit den von Cotton, Wyssokowitsch u. a. ausgeführten gleichartigen Experimenten, aber in scharfem Gegensatze zu den Resultaten von Biedl et Kraus, Klecki, Fütterer u. a.

Um gleich im Anfang den wichtigsten Bemerkungen, welche gegen eine kulturelle Harnuntersuchung erst nach dem Tode gemacht worden sind, entgegen treten zu können, so habe ich auch mit Staphylococcus aureus gleiche Experimente, wie mit Pneumococcus zur Ergründung der baktericiden Fähigkeit des Harnes, angestellt und dabei stets dasselbe Resultat erhalten. Auch wenn die Bakterien 6 Stunden lang im Thermostat in neutralem und alkalischem Harn gestanden hatten, so konnten Staphylokokken immer im Harne nachgewiesen werden. Auch in saurem Harn liessen sich Bakterien, obwohl vielleicht in etwas geringerer Quantität, nachweisen.

Da man weiss und solches ebenfalls aus meinen Versuchsprotokollen hervorgeht, dass der Kaninchenharn in den meisten Fällen alkalisch oder neutral ist, so muss also ein negatives kulturelles Resultat beweisen, dass wenigstens die untersuchten Portionen keine Staphylokokken enthalten haben. Also bewiesen die Serien I und II die Sterilität des Harnes während 1 St. nach der Infektion. Versuch 3, wo aus dem Harne eine Staphylococcuskolonie auf Agar hervorwuchs, vermag in keiner Weise das Gegenteil zu beweisen, Wie leicht kann nicht in einem Zimmer, wo lange Zeit Experimente mit Staphylokokken ausgeführt wurden, trotz der peinlichsten Vorsicht ein vereinzelter Staphylococcus in die sonst sterile Kultur geraten und das Resultat trüben. Auch deutet die histologische Untersuchung entsprechender Nieren, wo keine Bakterien in den Harnkanälchen nachgewiesen werden konnten, darauf hin, dass die erwähnte Kolonie eine derartige Verunreinigung wahrscheinlich gewesen sei.

Die bakteriologische Untersuchung des Harnes der zu den übrigen Serien gehörenden Tiere, spricht auch dafür, dass der Harn die erste Zeit nach der Infektion steril ist. Mit Ausnahme der Serie III u. IV ist nämlich der Harn aller, 2 St. nach der Infektion getöteten Tiere, steril. In der Serie III, wo 5 cm^3 einer Staphylococcusbouillon, welche in 48 St. ein mittelgrosses Kaninchen tötete, injiciert wurden, wuchsen auf 10 Plattenkulturen 2 Kolonien. Ob dieser positive Befund ein auf zufälliger Verunreinigung beruhendes Fehlresultat ist, oder nicht, ist schwer zu entscheiden. Die histologische Untersuchung der entsprechenden Nieren zeigt zwar keine Bakterien in den Harnkanälchen, doch Blutkörperchen in denselben und in den Glomeruluskapselräumen der l.

Niere. Indem ich darauf hinweise, was ich früher in Bezug auf die Beweiskraft eines negativen histologischen Befundes geäussert habe, will ich in diesem Falle keineswegs das positive Kulturresultat für unrichtig ansehen. Im Gegenteil deutet das Vorhandensein von Blutkörperchen in den Harnkanälchen auf eine Nierenverletzung. Wo Blutkörperchen passieren, da müssen wohl die unendlich viel kleineren Bakterien es auch thun können. Der positive Befund in der Serie IV ist warscheinlich eine Verunreinigung.

Prüft man weiter die entsprechenden histologischen Befunde, so findet man 2 St. nach der Infektion Bakterien in den Harnkanälchen in einem Falle, nämlich Serie IX wo 1 cm^3 zur Anwendung kam und dieses Mal von einer Staphylococcuskultur, deren Virulenz leider nicht näher bestimmt war. In diesem Falle liessen sich Bakterien in Schnitten aus den Harnkanälchen beider Nieren nachweisen, während man zugleich in den Epithelzellen der Glomeruluskapseln der l. Niere trübe Schwellung konstatieren konnte. Dieser histologische Befund muss wohl, trotzdem er nicht von einem positiven kulturellen Resultate unterstützt wird, für beweisend angesehen werden. Angenommen, dass auch das positive bakteriologische Resultat der Serie III richtig wäre, so sind also von 10 Versuchsserien, höchstens nur in 2 derselben, die Staphylokokken nach 2 St. in die Harnwege übergegangen.

Bei Betrachtung der Versuche, wo die Kaninchen 4 St. nach der Infektion am Leben gelassen wurden, findet man, das Bakterien kulturell im Harne in zwei Serien, nämlich V und VII, jedoch nur einzelne Kolonien in beiden, nachgewiesen worden sind. In der Serie V fand man 2 Kolonien auf 16 Platten, in der Serie VII 3 Kolonien auf 8 Platten. Diese könnte man ja für Verunreinigungen erklären, dagegen spricht aber die Thatsache, dass ich in der Serie V nach vielem Suchen Bakterien auch in den Harnkanälchen fand. In der Serie VII waren Bakterien histologisch auch in den Harnkanälchen nachweisbar, weshalb die Möglichkeit einer Luftinfektion bei dieser Serie ausgeschlossen werden kann. Jedenfalls besteht das Faktum, dass wenigstens in zwei von 10 Serien, Bakterien in 4 St. aus dem Blute in den Harn gedrungen sind. Histologisch liessen sich Bakterien zu dieser Zeit, ausser in obengenannten Serien, auch in den Serien VIII und X in den Harnkanälchen nachweisen und zwar in der l. Niere, doch nur ganz vereinzelte in beiden Fällen. Da dieser histologische Befund als sicher angesehen werden muss, trotzdem keine Bakterien sich kulturell im Harne nachweisen liessen, so folgt daraus, dass in 4 von 10 Serien, Bakterien 4 St. nach der Infektion aus dem Blute in die Harnwege gedrungen und in zwei Fällen davon bis zur Blase

herabgespült worden, in den beiden anderen Fällen nicht weiter als bis zu den Harnkanälchen gelangt sind.

Vergleicht man die Befunde 6 St. nach der Infektion, so findet man ein positives kulturelles Resultat in den Serien III, IV, VI, VII, X und XII. Im allgemeinen finden sich Bakterien in ziemlich grosser Menge im Harne, von dem Minimum einiger Zehner bis zu einigen Hundert auf $^1/_2$ cm^3 Harn. Also wurden in 6 Serien von 10 Bakterien kulturell im Harne nachgewiesen. Histologisch fand man gleichzeitig Bakterien in den Serien III, IV, VI, IX und X, d. h. in 5 Serien von 10. Von diesen bestätigen III, IV, VI und X die kulturellen positiven Resultate derselben Serien. Den kulturell positiven Resultaten von XII und VII entspricht ein histologisch negativer Befund, während dem kulturell negativen Befunde der Serie IX ein histologisch positives Resultat entspricht.

Wie sind diese einander wiedersprechenden Resultate zu verstehen? Dass die Serie IX bei histologischer Untersuchung der Harnkanälchen ein positives Resultat liefert, während der Harn in der Blase steril ist, lässt sich — wie schon früher hervorgehoben wurde — dadurch gut erklären, dass es eine gewisse Zeit währt, ehe die Bakterien in die Blase hinabgespült werden. Diese beiden Befunde stehen also nicht im Widerspruch zu einander. In der Serie XII wurden aus einem $^1/_2$ cm^3 Harn bis 600 Staphylococcuskolonien, aus derselben Harnmenge in Serie VII bis 400 kultiviert. Es ist nicht gut möglich dieses für eine Verunreinigung anzusehen. Warum lassen sich diese Bakterien nicht in Schnitten nachweisen? Dass diese Bakterien auf einem anderen Wege, als durch die Nieren in die Blase gelangt wären, ist ja nicht absolut unmöglich, doch spricht wie gesagt der anatomische Bau der Blasenwand dagegen; ausgeschlossen ist aber die Möglichkeit nicht, dass ein kleineres Blasengefäss gerissen sein könnte und die Bakterien auf diesem Wege in die Blase gekommen wären. Da man jedoch in der Serie XII in den Glomeruluskapselräumen und in der Serie VII in den Harnkanälchen und den Kapselräumen Blutkörperchen findet, so ist es schwer zu verstehen, warum nicht in diesen Nieren auch Bakterien in die Harnkanälchen gelangten.

Vielleicht könnte man sich die Möglichkeit denken, dass diese Bakterien, obwohl sie in die Harnkanälchen gekommen sind, aus irgend einer Ursache, beispielsweise verminderter Virulenz, zu degeneriert waren um sich in den Harnkanälchen gut färben zu lassen. Ausserdem existiert eine andere Möglichkeit, welche diese Disharmonie erklären könnte. Wie schon früher angedeutet ist haben die Bakterien möglicherweise ein begrenztes Gebiet, welches ich in Schnitten nicht getroffen, passieren und so in den Harn gelan-

gen können, wo sie kulturell nachgewiesen wurden, ohne in Schnitten aus den übrigen Teilen der Niere und deren Harnkanälchen gefunden zu werden. Thatsache ist, dass Staphylokokken 6 St. nach der Infektion in 6 Fällen von 10, und vielleicht in ferneren 2 Fällen von 10, durch die Nieren in den Harn gedrungen sind.

8 St. nach der Infektion konnten in den Serien III, V, VI, VII, VIII, X, XI und XII Staphylokokken aus dem Harne kultiviert werden. Steril war der Harn in den Serien IV und IX. In den Serien III, V, VI, VII, XI und XII wuchsen aus $^1/_2$ cm^3 Harn Hunderte bis Tausende von Kolonien hervor. In der Serie X wuchsen 11 Kolonien auf 2 cm^3, in der Serie VIII 53 Kolonien aus 1 $^1/_2$ cm^3 Harnmenge. Histologisch konnten in allen Serien ausser VIII und IX Bakterien in den Harnwegen nachgewiesen werden. In der Serie IX gelang es weder histologisch, noch kulturell, Bakterien nachzuweisen, in den Serien III, V, VI, VII, X, XI und XII fanden sich sowohl histologisch, als auch kulturell Bakterien, oder mit anderen Worten: in 7 Serien von 10. Von den übrigen 3 Serien war eine (IX) absolut negativ, in IV liess sich der Übergang von Bakterien zum Harn histologisch konstatieren. Unsicher ist also nur die Serie VIII. Ein Befund von 53 Kolonien im Harne, kann nicht gut ein Fehlresultat sein: die Bakterien müssen im Harne existiert haben. Die Möglichkeit ihres Durchtrittes durch die Nieren ist keinesfalls ausgeschlossen. Sie können ja von einem begrentzten Gebiete der Niere stammen und brauchen ausserdem nicht in einer Anzahl von 53 die Nieren passiert zu haben. Die Nieren wurden 8 St. nach der Infektion untersucht, vereinzelte Kokken haben früher durch dieselben gelangen können. Wenn man die schnelle Vermehrungsfähigkeit der Bakterien bedenkt, so ist die Annahme, dass die Bakterien in der Blase aus den Nieren stammen, nicht unwahrscheinlich. Sicher ist doch nur, dass von 10 Fällen 8, durch die Nieren eliminierte Bakterien im Harne besitzen, 1 Fall sterilen Harn hat und in einem Falle von bakterienhaltigem Harn die Herkunft der Bakterien unsicher ist.

12 St. nach der Infektion ist in allen Serien (III—XII) ein positiver kultureller Befund zu verzeichnen. Histologisch ergeben alle Serien ausser V, ein positives Resultat. Kulturell wurden in der Serie V in 6 cm^3 Harn 19 Kolonien nachgewiesen. Da diese 19 Kolonien auf 12 Platten verteilt sind, kann man sich die Möglichkeit einer Verunreinigung denken, doch ist diese Annahme weniger wahrscheinlich. Eher dürfte die Bemerkung, welche ich in Bezug auf die Serie VIII, 8 St. nach der Infektion machte, auch hier am Platze sein. In jedem Falle ist aber dieses letzte Resultat ungewiss.

Ein Vergleich zwischen dem Durchtritt der Staphylokokken die ersten 4 Stunden nach der Infektion und die letzten 6 bis 12 Stunden nach derselben zeigt also, *dass Bakterien in den ersten Stunden ausnahmsweise in den Harn gelangen, in den späteren 6—12 St. nach der Inf. in der Regel in diesem nachgewiesen werden können.*

Der Übersichtlichkeit wegen will ich hier eine kurze tabellarische Zusammenstellung des kulturellen und histologischen Resultates liefern. Die Serien I und II, wo die Tiere binnen 1 Stunde getötet wurden, sind nicht mitgenommen.

	Nach 2 St.			4 St.			6 St.			8 St.			12 St.		
	im Harne kult.	in d. Harnwegen bist. in		im Harne kult.	In d. Harnwegen histol. in		im Harne kult.	In d. Harnwegen histol. in		im Harne kult.	In d. Harnwegen histol. in		im Harne kult.	In d. Harnwegen histol. in	
		l. N.	r. N.		l. N.	r. N.		l. N.	r. N.		l. N.	r. N.		l. N.	r. N.
Serien															
III	$+ {}^{2}/_{10}$	—	—	—	—	—	+ 56	+	+	+ 320	+	+	+ 7125	+	
IV	$+ {}^{1}/_{16}$		—	—	—	—	+ 50	+	+	—	+	—	+ 231	+	+
V	—	—	—	$+ {}^{2}/_{16}$	+	—	—	—	—	+ 1587	+	+	$+ {}^{19}/_{12}$	—	—
VI	—	—	—	—	—	—	+ 400	—	+	+ 6875	+	+	+ 9750	+	
VII	—	—	—	$+ {}^{3}/_{8}$	+	+	+ 400	—	—	+ 8900	+	+	+ ∞	+	+
VIII	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+ 18	—	—	+ ∞	+	
IX	—	+	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+ 1613	+	+
X	—	—	—	—	+	—	+ 144	+		+ 3	+	+	+ ∞	+	
XI	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+ 4875	+	—	+ ∞	+	+
XII	—	—	—	—	—	—	+ 430	—	—	+ 1700	+		+ ∞	+	+

Der Unterschied zwischen dem Bakteriengehalte 2 u. 4 St. und demjenigen 8 u. 12 St. nach der Infektion, tritt ziemlich scharf hervor. In den späteren Stunden steigt die Anzahl der Bakterienkolonien von mehreren Hundert und Tausend bis zu unzähligen per $^{1}/_{2}$ cm^{3}, während sie in den ersten Stunden kaum die Grenze, welche sie mit Gewissheit von Verunreinigungen unterscheidet, übersteigt. Die negativen kulturellen Resultate Cottons und Sittmanns [1]), welche meiner Meinung nach die umfassendsten Experimente mit Staphylokokken gemacht haben, stimmen ziemlich gut mit den meinigen, was die ersten Stunden anbetrifft, überein. 6 St. nach der Infektion hat Cotton mit den methodischen Untersuchungen aufgehört und hat in seinen Protokollen

[1]) Sittmann Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd LIII.

über B. staphylokokkus kein einziges Experiment von 6 St. bis 20 $^1/_2$ St. nach der Infektion verzeichnet, d. h. gerade aus der wichtigsten Zeit wo die Bakterien, meinen Experimenten gemäss, anfangen in den Harn zu dringen. Er fand 20 $^1/_2$ St. nach der Infektion unzählige Staphylokokken im Harn, ob aber während der dazwischenliegenden Stunden auch Bakterien abgesondert worden sind, darüber berichten seine Untersuchungen nichts. Aus der Zeit von 20 $^1/_2$ St. bis 8 $^1/_2$ Tg., die seine Untersuchungen umfassen, enthielt der Harn in allen Fällen reichlich Staphylokokken. Die reiche Bakterienabsonderung i späteren Stadien bei C:s Versuchen und die absolute Sterilität des Harnes in den früheren Stadien, stimmen indessen vollkommen mit meinen Resultaten überein. Da ich im Gegensatz zu Cotton, welcher im allgemeinen nur 1 cm^3 Harn zu kultureller Untersuchung gebrauchte, bis zu 10 cm^3 davon anwandte und in allen Fällen den Harn steril fand, so muss ich es für eine *feststehende Thatsache ansehen, dass Staphylococcus aureus von solcher Virulenz und in solcher Menge eingespritzt, wie es in meinen Experimenten geschah, nicht unmittelbar die Nieren passiert, sondern wenigstens zwei, in der Regel mehrere Stunden, zu diesem Durchtritt braucht.*

Ist diese Staphylococcus-Passage an pathologischen Processen in den Nieren gebunden?

Prüft man meine Versuchsprotokolle, so findet man als besonders gewöhnliches Fenomen Blutungen in den Nieren, Blutungen in die Harnwege hinein, trübe Schwellung und Fettdegeneration an verschiedenen Stellen, Epithelabstossung in den Glomeruluskapselräumen und stellenweise auch in den Harnkanälchen. Steht die Absonderung von Staphylokokken in irgend welchem Zusammenhang mit diesen Erscheinungen?

Prüft man meine Versuchsprotokolle, so findet man erstens Nierenblutungen binnen 1 Stunde nur bei einem Kaninchen von 10, nach 2 St. bei 6 Kaninchen von 10, nach 4 St. bei 5 von 10, nach 6 St. bei 10 von 10, nach 8 St. bei 8 von 10, 12 St. nach der Infektion wieder bei 8 von 10, oder zusammen bei 37 von 50 Versuchstieren, welche mehr als 2 St. und weniger als 12 St. nach der Infektion mit Staphylokokken getötet wurden. Da die beiden Nieren oft nicht gleichzeitig Blutungen enthielten, so stellt sich das Verhältniss zwischen der Totalanzahl untersuchter Nieren und denjenigen Nieren, wo Blutungen in den Harnkanälchen nachgewiesen wurden, etwas verschieden. Der Proportion: 37 Kaninchen mit Blutungen, gegen 13 normale, entsprechen 40 Nieren mit gegen 54 Nieren ohne Blutungen in den Harnkanälchen. Also findet man im ersten Falle 35 $^0/_0$ Kaninchen ohne Blutungen in den Nieren, und 42,5 $^0/_0$ Nieren mit Blutungen in den Harnkanälchen gegen

57,5 % Nieren ohne Blutungen. Nach den verschiedenen Zeiten stellen sich die ungefähren Procentzahlen folgendermassen:

2	St.	nach	d.	Inf.	21 %	der	Nieren	mit	Blutungen
4	„	„	„	„	15 %	„	„	„	„
6	„	„	„	„	50 %	„	„	„	„
8	„	„	„	„	58 %	„	„	„	„
12	„	„	„	„	73 %	„	„	„	„

Diese Tabelle zeigt deutlich, dass die Blutungen in Proportion zu dem Auftreten der Bakterien im Harne stehen. Ebenso wie die Bakterien nach 6 bis 12 Stunden häufiger sind und in grösserer Menge im Harne auftreten, so findet man auch öfter und mehr Blutungen zu dieser Zeit im Nierenparenchym, als die ersten 4 St. nach der Infektion. Aus diesem Grunde einen Kausalzusammenhang zwischen den Blutungen und dem Vorhandensein von Bakterien im Harn anzunehmen, dass nämlich erstere eine notwendige Bedingung für den Durchtritt der Bakterien wären, ist man nicht ohne weiteres berechtigt. Dass eine Blutung, welche sich bis zu den Harnkanälchen erstreckt den Übergang der Bakterien vom Blute zum Harne ermöglicht, ist klar, dass sie aber eine notwendige Bedingung, eine conditio sine qua non, wäre, hat man nicht das Recht ohne weiteres anzunehmen. Prüft man indessen, in wieviel Fällen Blutkörperchen und zugleich Bakterien in den Harnkanälchen nachgewiesen wurden, wie oft ich Bakterien in den Harnkanälchen fand, ohne Blutkörperchen zu sehen und wie oft ich Blutkörperchen, aber keine Bakterien fand, so kann man dennoch gewisse Schlüsse ziehen. Bei Zusammenstellung meiner Protokolle findet man, dass von in allem 114 untersuchten Nieren sich Blutkörperchen in den Glomeruluskapselräumen in 27 Nieren finden, wovon 14 an denselben Stellen auch Bakterien, 13 nur Blutkörperchen und keine Bakterien enthielten. Unter diesen 114 Fällen waren ausserdem nur 4, in welchen nur Bakterien in den Glomeruluskapselräumen, aber keine Blutungen nachgewiesen wurden. Von diesen 114 Fällen sah man Blut in den Harnkanälchen in 39 Nieren, Blut und zugleich Bakterien i den Harnkanälchen in 29 Nieren. Nur in 12 Nieren waren Bakterien ohne Blutungen in den Harnkanälchen vorhanden. Also sah man im ganzen in den Harnkanälchen und den Glomeruluskapselräumen Bakterien in 12 + 4 Fällen ohne Blutungen in den Harnwegen. Da indessen keine Niere in den Glomeruluskapselräumen Bakterien enthielt ohne dass sich zugleich solche auch in den Harnkanälchen nachweisen liessen, so gab es im ganzen nur 12 Nieren, wo nur Bakterien in den Harnwegen

ohne Blutungen gefunden wurden, während 29 Fälle Bakterien nebst Blut in den Harnwegen zeigten. Dass also circa 71 % der Nieren, wo Bakterien in den Harnkanälchen nachweisbar sind, Blutkörperchen in den Harnwegen aufweisen, kann keineswegs ein Zufall sein, während andererseits nur in 29 % die Bakterien aus dem Blute in die Harnwege gewandert sind, ohne dass Blutkörperchen sich in den Harnkanälchen sehen lassen.

Ungezwungen ergiebt sich also als Schlussatz, *dass Blutungen einen wichtigen Faktor für den frühen Staphylokokkendurchtritt in die Harnkanälchen ausmachen, aber doch nicht als eine absolut notwendige Bedingung für diesen Durchtritt zu betrachten sind.* Später, als schon Abcesse entstanden sind, können ja Staphylokokken direkt aus diesen ohne Vermittelung der Blutungen in die Harnwege gelangen.

Lasset uns, um den Durchtritt in denjenigen Fällen, wo die Blutungen von mir nicht in den Harnkanälchen gesehen werden konnten, zu verstehen, betrachten, welche Veränderungen sonst in diesen Nieren, welche die Bakterien durchgelassen haben, existieren. Dann findet man, dass oft das Kapillarendothel u. Glomerulusepithel aufgeschwollen, sogar abgelöst ist. Trübe Schwellung existiert bei beinahe allen diesen 12 Fällen, wo Bakterien aber nicht Blutungen in den Harnkanälchen konstatiert werden konnten. Bei 4 von diesen 12 Fällen findet man abgelöste Epithelzellen in den Harnkanälchen. Nur in 8 Fällen von diesen sind also Bakterien in den Harnkanälchen vorhanden, ohne dass Blutkörperchen oder abgelöste Epithelzellen in denselben vorkamen. Diese 8 Fälle sind doch nicht alle normal, bei sieben von denselben existiert trübe Schwellung oder Fettdegeneration. Dass diese letztgenannten Veränderungen doch nicht direkt den Durchtritt der Bakterien in nennenswertem Grade begünstigen geht aus folgendem hervor. Von 114 untersuchten Nieren sind in 72 Bakterien nicht in den Harnkanälchen vorhanden, obwohl trübe Schwellung und Fettdegeneration bei 40 von diesen Nieren, also in 55 % vorhanden waren. Dagegen fand ich abgestossene Epithelzellen in 51 Nieren, die Harnkanälchen derselben waren bei 31 bakterienhaltig, also hätten 60 % der Totalanzahl der Nieren mit abgestossenen Epithelzellen Bakterien in den Harnkanälchen. Von den Nieren ohne abgestossene Epithelzellen in den Harnkanälchen enthielten nur 21 % Bakterien in den Harnkanälchen. Also ist auch die Epithelabstossung ein sehr wichtiges beförderndes Moment für die Passage der Bakterien.

Keine Veränderungen in den Nieren und doch zugleich Bakterien in den Harnkanälchen habe ich nur in 1 Versuche gesehen. Also in kaum 1 % aller untersuchten Nieren. Auch bei Staphylococcus muss ich also zu derselben Schlussfolgerung wie bei den Versuchen mit Pneumococcus kommen.

Die Staphylokokken können in seltenen Ausnahmefällen in dem Harne und in den Harnkanälchen bei scheinbar intakten Nieren nachgewiesen werden. In der Regel ist der Durchtritt der Bakterien an Veränderungen gebunden; speciell sind die Blutungen und Epithelabstossungen von Gewicht bei Erklärug dieses Durchgangs.

Ob auch die übrigen Veränderungen, die Fettdegeneration, die trübe Schwellung u. s. w. an und für sich den Durchgang direkt erleichtern, kann ich wie gesagt ebensowenig wie bei den Versuchen mit den übrigen Bakterien behaupten. Dass doch z. B. die trübe Schwellung der Kapillarenendothelien den Auftritt von Blutungen erleichtert, und dass ebenso eine Alteration der Kapselepithelien und Epithelien der Harnkanälchen ein Vorstadium zur Abstossung des Epithels bilden, ist unzweideutig. Auf diese Weise können also auch diese Veränderungen in dem Gewebe der Nieren wenigstens sekundär einen Durchtritt der Bakterien erleichtern.

Vergleicht man diese Versuchsserien hinsichtlich der verschiedenen Mengen von eingespritzten Bakterien und den Einfluss der Menge auf die grössere oder geringere Schnelligkeit, mit welcher die Bakterien aus den Nieren eliminiert wurden, so kann selbstverständlich nur mit denjenigen Tieren, welchen entweder dieselbe Bakterienbouillon oder wenigstens ebenso virulente Bouillon injiciert worden war, ein Vergleich stattfinden. Die Bakterienmenge in z. B. 5 cm^3 ist allerdings nicht genau doppelt so gross wie in 2 $^1/_2$ cm^3, nicht einmal dann, wenn dieselbe Bouillon zur Anwendung gekommen ist. Dennoch muss wohl die Bakterienzahl in 5 cm^3 entschieden grösser sein als in 2 $^1/_2$ cm^3, so dass ein solcher Vergleich berechtigt ist.

Bei Vergleichung der Serien III, IV und V, zu welchen der etwas schwächere Staphylococcus angewandt wurde, findet man, dass bei Injektion von 5 cm^3, schon 2 St. nach der Infektion Bakterien im Harne im Zusammenhang mit Blutungen in den Harnkanälchen nachgewiesen werden konnten. 4 St. nach der Infektion war zwar der Harn bakterienfrei, doch fand man auch dann Blutungen in den Harnkanälchen. Nach 6, 8 und 12 Stunden liessen sich Bakterien, sowohl kulturell, als auch histologisch in den Harnkanälchen und dem Harne nachweisen. Nach der Injektion von 1 cm^3 konnten dagegen Bakterien erst 6 und 12 St. nach der Infektion kulturell im Harne, 6, 8 u. 12 St. nach derselben histologisch in den Harnwegen nachgewiesen werden, früher aber nicht. Nach einer Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 liessen sich Bakterien im Harne nach 4, 8 u. 12 St. kulturell, in den Harnkanälchen nach 4 u. 8 St. histologisch nachweisen.

Nach Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 beobachtete man also am frühesten Bakterien mit Sicherheit in den Harnwegen, nach Inj. von 5 cm^3 wiederum gleichzeitig wie nach der Injektion von 1 cm^3. Eine sichere Schlussfolgerung in Bezug auf den Einfluss der Menge erlauben diese 3 Serien nicht, doch könnte man sich als Erklärung denken, dass in der Serie, wo 5 cm^3 angewandt wurden, zufällig eine kleinere Menge Bakterien in die Nieren geraten war als in den übrigen. Doch redet das reichliche Vorkommen der Blutungen schon 2 Stunden nach der Injektion in den Nieren für die Annahme, dass die bei dieser Serie in dem Harne observierten 2 Staphylococcuskolonien vielleicht aus der Niere stamten, so dass in Wirklichkeit gerade diese Serie, zu welcher 5 cm^3 benutzt wurden, am frühesten Bakterien gezeigt hätte.

Prüft man weiter die Serien VI—VIII, in denen allen eine gleich virulente Kultur, nämlich die stärkere, zur Anwendung gekommen ist, so findet man, dass bei der Injektion von 5 cm^3, sowohl histologisch, als auch kulturell, Bakterien bei den Versuchstieren schon nach 4 St. nachgewiesen werden konnten; nach der Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 am frühesten nach 6 St.; nach der Injektion von 1 cm^3 wurden nur bei 2 Tieren, mit Gewissheit, frühestens nach 8 St. Bakterien im Harne nachgewiesen, und auch in diesem Falle waren die Harnkanälchen bakterienfrei. Also existiert ein Unterschied in diesen Serien in der Wirkung der verschiedenen Mengen, in der Hinsicht nämlich, dass *die grössere Bakterienmenge eine schnellere Bakterienelimination zu verursachen scheint.*

Dieses ist, wie gesagt, wieder in dem Falle begreiflich, dass diese Elimination ein Ausdruck wäre für die Unfähigheit einer pathologisch veränderten Niere, die Bakterien zu behalten. Wäre diese Bakterienelimination ein von der pathologischen Einwirkung der Bakterien unabhängiger Prozess, so wäre auch ein schnellerer Bakteriendurchtritt bei Injektion grösserer Mengen schwerer erklärbar. Eine Elimination *grösserer* Menge wäre natürlich die Folge davon, nicht aber ein *schnellerer* Durchtritt derselben. Beruht aber dieser Durchtritt auf grösseren oder kleineren pathologischen Veränderungen, so ist auch der schnellere Durchgang der grösseren Menge klar, sie kann ja schneller die erforderlichen Veränderungen zustande bringen. Indessen habe ich jetzt nicht in dieser Arbeit auf diese Frage näher eingehen wollen, sondern mich mit dieser Andeutung, welche meine Versuche auch mit dem Staphylococcus veranlassen und welche im nächsten Zusammenhange mit meinen Experimenten mit Pneumokokken und B. coli stehen, begnügt.

Welche grössere oder kleinere Wirkung die grössere oder kleinere Virulenz der eingespritzten Bakterien besitzt, geht nicht ganz deutlich aus diesen Versuchsserien hervor, und zwar, wie ich meine, weil der Unterschied in der

Virulenz so klein gewesen ist, kleiner als bei den Versuchen mit B. pneumococcus. Vergleicht man z. B. die Serie III und VII, zu welchen dieselbe Bakterienkulturmenge 5 cm^3 gebraucht wurde, so findet man in der stärkeren Serie Bakterien kulturell im Harn 4 St. nach der Infektion und in der schwächeren Serie nach 2 St.; doch ist dieser spätere Befund, wie früher bemerkt wurde, möglichherweise ein Versuchsfehler, weshalb in dieser Serie mit Sicherheit erst nach 6 St. Bakterien gefunden wurden. Also scheint ein schnellerer Bakteriendurchtritt zum Harn im Versuche mit den stärker als in demjenigen mit den schwächer virulenten Bakterien durch diese zwei Serien nicht bewiesen zu werden.

Bei Injektion von $2\,^1/_2$ cm^3 der stärkeren Bakterie war der Harn bakterienhaltig nach 6 St., aber schon nach 4 St. in der schwächeren Serie, doch zeigt sich bei diesen Serien ein merkbarer Unterschied zu Gunsten der stärkeren Serie: 6 St. nach der Infektion ist nämlich der Harn steril, während in der stärkeren Serie der entsprechende Versuchsharn durchschnittlich 6875 Bakt. auf $^1/_2$ cm^3 enthält. Bei Vergleichung der Serien IV und VIII, wo 1 cm^3 zur Anwendung kam, sieht man mit Sicherheit bei der stärkeren Serie frühestens nach 4 Stunden Bakterien in den Harnwegen. Kulturell konnten in dieser Serie 8 u. 12 St. nach der Inf. Bakterien nachgewiesen werden. Serie IV zeigt Bakterien am frühesten 6 St. nach der Infektion. Sie zeigt allerdings schon nach 2 St. 1 Kolonie in der ganzen Harnmenge, doch muss dieser Befund auf einer Zufälligkeit beruhen, besonders weil der histologische Befund wenigstens nicht zu dieser Zeit Bakterien in den Harnkanälchen aufweist. Also muss man wohl zugeben, dass dieser Vergleich *wenigstens eine Andeutung eines schnelleren Durchtrittes der virulenteren Bakterie enthält.* In den übrigen Serien wurde leider die Virulenz nicht näher bestimmt, weshalb ein Vergleich derselben in dieser Beziehung nicht angestellt werden kann.

Prüft man die Resultate der chemischen Harnuntersuchung, so findet man, dass von allen 60 Versuchen der Harn nur in 22 Fällen chemisch untersucht wurde und zwar wie bei meinen übrigen Versuchen aus dem Grunde, dass ich eine so objektive kulturelle Untersuchung wie möglich zustande bringen wollte und daher gezwungen war in den meisten Fällen die ganze Harnmenge zu diesem Zwecke auszusäen. Nur in solchen Fällen, wo Harn in grösserer Menge vorhanden war, wurde derselbe auch chemisch auf Albumin geprüft. Auch bei diesen Harnuntersuchungen ist, wie bei den Versuchen mit Pneumokokken, die Kochprobe angestellt. Da der Kaninchenharn oft auch nach der Filtration ein wenig trübe ist, so muss diesen Albumin-Untersuchungen nur ein relativer Wert beigemessen werden, besonders weil sie oft mit kleinen Harnmengen

gemacht wurden. Von 21 Fällen fand ich Albuminspuren in 5, reicheren Albumingehalt in 1 Fall. Hinsichtlich der verschiedenen Zeiten, verteilen sich die albuminhaltigen und albuminfreien Harnproben auf folgende Art:

	5 Min.	10 Min.	15 Min.	$^1/_2$ St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	12 St.
I										
II	-				-					
III						-			+	+
IV								.		
V										—
VI								+		
VII								+		
VIII								.		+
IX									-	+
X						—				
XI						—				
XII										

Von diesen 21 Fällen zeigt also der Harn frühestens nach 6 St. Albumin, in zwei von 4 zu derselben Zeit untersuchten Fällen, nach 8 St. in 1 von 4 untersuchten, nach 12 St. in 3 von 4 untersuchten Fällen, während von 9, früher als 6 St. nach der Infektion geprüften Fällen, kein einziger albuminhaltigen Harn aufweist. Diese vereinzelten Albuminuntersuchungen sind ja keineswegs erschöpfend, doch sprechen auch sie dafür, *dass die Bakterienelimination an pathologische Prozesse in den Nieren gebunden ist, weil dieselbe auch mit dem Auftreten von Albumin im Harn zusammenfällt.*

Bevor ich näher über die von mir gewonnenen Resultate mit Streptococcus, B. coli und B. typhi berichte, will ich mit einigen Worten die pathologischen Veränderungen, welche ich in diesen Nieren bei Versuchen mit Staphylococcus nachgewiesen habe, noch erwähnen.

Wie aus meinen Versuchsprotokollen hervorgeht waren die gewöhnlichsten Veränderungen folgende: Endothelveränderungen in den Kapillaren, Hämorrhagien, trübe Schwellung und Desquamation des Kapselepithels und Fettdegeneneration, besonders in den geraden Kanälchen. Wenn man die einschlägige Litteratur durchsieht, so findet man, dass viele Arbeiten ausgeführt worden sind, um den Bakterieneinfluss auf die Nieren zu untersuchen. So konstatier-

ten z. Pernice & Scagliosi [1]) bereits einige Stunden nach der Infektion mit Staphylococcus, B. pyocyaneus u. a. deutliche Anzeichen einer Glomerulo-Nephritis, welche mit endarteritischen Störungen im Kreislaufe, Hömorrhagien, Epithelabstossung zunächst in der Kapsel, Exsudation einer amorphen und hyalinen Substanz in den Kapselräumen und den Harnkanälchen beginnt. Klecki [1]) giebt nicht näher das histologische Verhältnis der Nieren an, doch geht aus seinen Versuchsprotokollen hervor, das der Harn in einigen Fällen bluthaltig war, ebenso Opitz, Sorel u. a. Mit anderen Worten: Blutungen können in wenigen Stunden in den Nieren entstehen.

Cotton hat nach der Infektion mit verschiedenen Bakterien beobachtet, dass das Kapillarendothel im Organismus, speziell in der Leber, schon nach 20 Min., nach $3\,^1/_2$, 5 St. u. s. w. fettdegeneriert [3]) war. Zugleich hat er Leukocytenanhäufungen in den Blutgefässen und Cirkulationsstörungen in der Leber beobachtet. Die Nieren hat Cotton nicht früher als $20\,^1/_2$ St. nach der Infektion untersucht und dann nichts weiter als Blutfülle konstatiert. Doch arbeitete Cotton jedenfalls mit einem schwachen Staphylococcus; Fall LII zeigte, dass 2 cm^3 erst 6 Tage nach der Infektion ein Kaninchen zu töten vermochten. In der späteren Stadien fand C. hauptsächlich Nekrose, Infiltrate und Abscesse.

Als letzte Schlussfolgerung dieser Versuche mit B. staphylococcus aureus mag also folgendes hervorgehoben werden:

Schon innerhalb einer so kurzen Zeit wie 1 St. kann derselbe verschiedene Veränderungen in den Nieren hervorrufen. Je längere Zeit er wirken darf, um so grösser werden die pathologischen Veränderungen, welche er zustande bringt. Im engsten Zusammenhange mit diesen Veränderungen steht die Ausscheidung von Bakterien durch die Nieren. *Je reicher die Blutungen, Epithelabstossungen u. a. werden, desto reicher treten Bakterien im Harne, auf, während der Harn sich die erste Zeit nach der Infektion, als sich die Nieren normal erwiesen, steril gezeigt hat.*

---

[1]) Pernice & Scagliosi. Virchows Archiv Bd. CXLVIII.

[2]) Klecki loc. cit.

[3]) Cotton fand doch gleichzeitig Coccidien in der Leber weshalb er ein sicheres Urteil über die Veränderungen nicht ausspricht.

Versuche mit B. coli.

Diese Versuche, zu welchen 35 Kaninchen benutzt wurden, geschahen in vollkommener Analogie mit den bisher beschriebenen Experimenten mit Pneumococcus nnd Staphylococcus aureus, so dass 5 Kaninchen zu jeder Serie gehörten. Im ganzen wurden also 7 Serienversuche angestellt. Als Versuchsvirus kam derselbe von Dr. Faltin kultivierte B. coli-Stamm zur Anwendung, welcher von prof. Homen im ersten Teile dieser Arbeit beschrieben ist.

Die Bakterie war anfangs als ich meine Versuche begann, relativ wenig virulent für Kaninchen, nachdem sie aber mehrere Kaninchen passiert hatte, stieg ihre Virulenz dermassen, dass 1 cm^3 davon in etwa 24 St. ein Kaninchen von Mittelgrösse zu töten vermochte.

In allen diesen Versuchen wurde das B. coli in diesem letztgenannten Virulenzstadium angewandt. Nur die Menge wechselte.

So gebrauchte ich zu der Serie I nur 1 cm^3 24 St. alter Bouillonkultur, zu den Serien II, IV und VII 2 $^1/_2$ cm^3 derselben Kultur und zu den Serien III, V u. VI 5 cm^3 ebenfalls von derselben Kultur. Die Kaninchen wurden auch in diesen Experimenten nach gleich langen Zeitintervallen in allen Serien getötet, nämlich $^1/_2$, 2, 4, 6, und 10 St. nach der Infektion.

Die Obduktion geschah unmittelbar darauf und die histologische Untersuchung der Nieren sowie die bakteriologische Prüfung des Harnes und der inneren Organe wurde vollkommen in derselben Weise wie in den vorhergehenden Experimenten bewerkstelligt.

Wenn es schon schwer war in Schnitten Staphylokokken nachzuweisen, so machte der Nachweis von dem B. coli noch bei weitem grössere Schwierigkeit. In mehreren Nieren war es absolut unmöglich sogar in Blutgefässen Bakterien nachzuweisen, trotzdem die kulturelle Untersuchung ein deutlich positives Resultat lieferte. Noch schwerer war es B. coli in den Harnkanälchen nachzuweisen, so dass solches nur relativ selten mit Gewissheit geschehen konnte, obgleich eine Menge verschiedener Färbungsmethoden versucht und mit verschiedenen Variationen gebraucht wurden. Gram-Weigert, regelrecht angewandt, entfärbte natürlich die Bakterien, doch konnten einzelne derselben bei unvollständiger Entfärbung bisweilen nachgewiesen werden. Mit Löfflers Färbungsmethode sowie auch mit derjenigen Nicolle's [1]) gelang es

[1]) Nicolle Centrbl. f. Bakt. u. Parasit. 1893.

mir bisweilen die Bakterien zu färben. Andere von mir benutzte Färbungsmethoden lieferten meistens ein negatives Resultat. Gebrauchte man nämlich stärkere Farben so nahm auch das Nierenparenchym so stark Farbe an, dass die Bakterien nicht hervortraten. Auch hier zeigte sich ein protrahiertes Färben mit schwacher Farbenflüssigkeit am geeignetsten.

Um diese Referate nicht unnütz mit weitläufigen Spezialprotokollen zu belasten, bitte ich, nur kurze Zusammenstellung meiner Versuchsserien, analog den über Pneumococcus und Staphylococcus verfassten Résumé, liefern zu dürfen.

Résumé der Serie I.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,750 und 2,100 Gram. Intravenöse Injektion von 1 cm^3 24 St. alter B. coli-Bouillonkultur. Die Tiere wurden $^1/_2$, 2, 4, 6, und 10 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle wurde $^1/_2$, 2 u. 4 St. nach der Inf. konstatiert. Das $^1/_2$ St. nach der Inf. getötete Tier hat Coccidien.

Kulturell sah man das B. coli in dem Blute, der Leber und in beiden Nieren bei allen 5 Versuchstieren, mit Ausnahme der l. Niere im Versuche 4 St. nach d. Inf. Das Peritoneum war steril bei allen Der Harn steril bei allen ausser Versuch III, wo aus demselben unzählige Staphylokokken hervorwuchsen.

Histologisch fand man Blutungen bei den 4 ersten Versuchstieren, wenigstens in einer Niere, trübe Schwellung im Kapillarendothel bei allen Versuchstieren, im Kapselepithel 2, 6 und 10 St. nach der Inf. Fettdegeneration im Kapillarendothel und in den Tubuli contorti nach 6 St. Abgestossene Epithelzellen in den Harnkanälchen nach 2 und 6 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	—	—	—	—
im Blut	+ 18	+ 12	+ 6	+ 48	+ 4
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
in d. l. Niere	+ 25	+ 12	—	+ 14	+ 2
in d. r. Niere	+ 40	+ 5	+ 15	+ 15	+ 1
in d. Leber	+ 26	+ 60	+ 40	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach $^1/_2$ St.		2 St.		4 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Blutkörperchen	+	—	+	+	—	—	—	+	—	—
In d. glomer. Kapselraum:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—		
Blutkörperchen	—	—	+		—		—		—	
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	—	+				+			
Blutungen	+	+	+	+	—		+	+	+	—

Serie II.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,650 und 1,900 Gram. Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 24 St. alter B. coli-Bouillon. Die Tiere wurden $^1/_2$, 2, 4, 6 und 10 nach der Infektion getötet. Blutfülle bei allen 5 Versuchstieren konstatiert. Peritonitische Reizung nach 10 St., Hämorrhagien in den Lungen nach 6 St., Diarrhoe nach 6 u. 10 St. Coccidien in der Leber bei Versuch I.

Bakterien wurden kulturell in allen Versuchen in Blut, Leber, Nieren und Harn nachgewiesen. Im Perit. nach 10 St. Bakterien.

Histologisch fand man Blutungen bei allen 5 Versuchstieren; trübe Schwellung im Kapillarendothel bei allen 5; im Kapselepithel nach $^1/_2$, 4, 6 u. 10 St.; Fettdegeneration nach 4 u. 6 St.; abgestossene Epithelzellen nach 4 u. 6 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach	$^1/_2$ St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.
im Harn	+ 66	+ 7	+ 3,000	+ 9,000	+ 40
im Blut	—	—	—	—	+ 15
im Peritoneum	+ ∞	+ 50	+ 50	+ 30	+ ∞
in d. l. Niere	+ ∞	+ 50	+ 18	+ 12	+ ∞
in d r. Niere	+ ∞	+ 12	+ 30	+ 13	+ ∞
in d. Leber	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach $^1/_2$ St.		2 St.		4 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	+	—	—	—	—	—	+	+	—	—
Blutkörperchen	+	—	—	—	+	+	+	+	—	+
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Blutkörperchen	+	—	—	—	—	—	+	+	—	—
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	—	+	—	+	—	+	+	—	—
Blutungen	+	—	+	—	+	+	+	+	+	+

Serie III.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,250 und 1,675 Gram. Intravenöse Injektion von 5 cm^3 24 St. alter B. coli-Bouillonkultur. Die Tiere wurden $^1/_2$, 2, 4, 6 u. 10 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle in den inneren Organen aller Versuchstiere. Hämorrhagien in den Lungen nach 2, 4 u. 10 St. Das Peritoneum injiciert nach 2, 4, 6 u. 10 St. Diarrhoe nach 2 u. 4 St. Die Milz vergrössert nach 10 St.

Kulturell fand man Bakterien bei allen Versuchstieren in Blut, Leber und Nieren; nach 6 u. 10 St. im Peritoneum. Der Harn war bei allen bakterienhaltig.

Histologisch wurden Blutungen bei allen 5 Versuchstieren nachgewiesen. Trübe Schwellung bei allen. Fettdegeneration nach 6 St. Abgestossene Epithelzellen nach $^1/_2$, 4, 6 u. 10 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach	$^1/_2$ St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.
im Harn	+ 21	+ 11	200	+ 1,300	+ ∞
im Blut	+ 67	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞
im Peritoneum	—	—	—	+ 38	+ 100
in d. l. Niere	+ 50	+ 100	+ ∞	+ ∞	+ 90
in d. r. Niere	+ 8	+ 200	+ 100	+ ∞	+ 150
in d. Leber	+ 260	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach $^1/_2$ St.		2 St.		4 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+
Blutkörperchen	+	−	+	−	+	+	+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	−	−	−	−	+	−	−	−	+	−
Blutkörperchen	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	−	+	−	−	+	−	−	−	+	+
Blutungen	+	−	+	+	+	+	+	+	+	+

Serie IV.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,050 und 1,600 Gram. Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 24 St. alter B. coli-Bouillonkultur. Die Tiere wurden $^1/_2$, 2, 4, 6 u. 10 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle bei allen fünf Tieren. Blutungen in den Lungen und Diarrhoe nach 6 St.

Kulturell wurden in allen fünf Versuchen Bakterien in Blut, Leber und Nieren nachgewiesen. Das Peritoneum bei allen steril. Der Harn steril nach $^1/_2$ u. 6 St.

Histologisch fand man Blutungen nach 2, 4, 6 u. 10 St. Trübe Schwellung in der Kapsel nach $^1/_2$ 2 u. 10 St. und im Kapillarendothel nach $^1/_2$, 4 u. 6 St. Fettdegeneration nach $^1/_2$ 2, 4 u. 10 St. Abgestossene Epithelzellen nach $^1/_2$ u. 10 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach	$^1/_2$ St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.
im Harn	−	+ 10	+ 2	−	+ 16
im Blut	+ 120	+ 15	+ 39	+ 130	+ 8
im Peritoneum	−	−	−	−	−
in der l. Niere	+ 50	+ 16	+ 7	+ 23	+ 90
in der r. Niere	+ 150	+ 8	+ 12	+ 25	+ 150
in der Leber	+ ∞	+ 250	+ 120	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach $^1/_2$ St.		2 St.		4 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blutkörperchen	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+
Blutungen	+	+	—	—	+	+	—	+	+	+

Serie V.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,450 und 1,750 Gram. Intravenöse Injektion von 5 cm^3 24 St. alter B. coli-Bouillonkultur. Die Tiere wurden $^1/_2$, 2, 4, 6 und 10 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle bei allen fünf Versuchstieren; Hämorrhagien in den Lungen nach 2, 4 u. 6 St.; die Milz vergrössert bei 1; das Peritoneum injiciert nach 4 u. 6 St.; Diarrhoe nach 2 u. 6 St.

Kulturell wurden Bakterien in Harn, Blut, Leber und Nieren aller fünf Versuchstiere nachgewiesen.

Histologisch fand man Blutungen bei allen Versuchstieren; trübe Schwellung im Kapillarendothel bei 1, im Kapselepithel nach 2, 4, 6 u. 10 St.; Fettdegeneration nach 4, 6 u. 10 St.; abgestossene Epithelzellen in den Harnwegen nach 6 u. 10 St.; Der Harn enthielt Blut nach $^1/_2$ u. 6 St.; Albumin nach 6 St.; abgestossene Epithelzellen nach $^1/_2$ u. 6 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.
im Harn	+ 4	+ 4	+ 2	+ ∞	+ 35
im Peritoneum . . .	—	—	—	+ 60	—
im Blut	+ 80	+ 20	+ 55	+ ∞	+ 40
in der l. Niere . . .	+ 34	+ 40	+ 20	+ ∞	+ 10
in der r. Niere . . .	+ 30	+ 50	+ 32	+ ∞	+ 15
in der Leber	+ ∞	+ 100	+ ∞	+ ∞	+ ∞

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach $^1/_2$ St.		2 St.		4 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—		—	+	+		—	—	—	—
Blutkörperchen	+		+	+	+		+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—		—	—	—		—	—	—	—
Blutkörperchen	—		—	+	+		+	+	+	+
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+		—	+	+		—	—	—	—
Blutungen	+		—	+	+		+	+	+	+

Serie VI.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,250 und 1,350 Gram. Intravenöse Injektion von 5 cm^3 B. coli-Bouillon. Die Tiere wurden $^1/_2$, 2, 4, 6 und 10 St. nach der Infektion getötet. Blutfülle nach 4, 6 u. 10 St. Keine Hämorrhagien. Coccidien in der Leber bei 1. Diarrhoe nach 10 St.

Kulturell konnten Bakterien in Blut, Leber und Nieren aller 5 Versuchstiere nachgewiesen werden. Das Peritoneum war steril bei allen. Der Harn enthielt Bakterien nach 2, 4 u. 6 St.

Histologisch fand man Blutungen bei allen 5 Versuchstieren. Trübe Schwellung im Kapillarendothel nach $^1/_2$, 2 u. 10 St., im Kapselepithel nach

2, 4, 6 u. 10 St. Fettdegeneration nach $^1/_2$ u. 6 St. Abgestossene Epithelzellen in den Harnwegen nach 2 u. 6 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	+ 9	+ 32	+ 80	—
im Blut	+ 120	+ 60	+ 50	+ 21	+ 40
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
in der l. Niere . . .	+ 22	+ 15	+ 20	+ 16	+ 10
in der r. Niere . . .	+ 30	+ 16	+ 32	+ 21	+ 12
in der Leber	+ ∞	+ ∞	+ ∞	+ 50	+ 120

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

	Nach $^1/_2$ St.		2 St.		4 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In den Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	+		—	—	—	+	+	—
Blutkörperchen	+	—	+		+	+	+	+	+	—
In d. glomer. Kapselräum:										
Bakterien	—		—				—	—	—	—
Blutkörperchen	—	—	+		+	—	+	+	—	—
Im übrigen Nierengewebe:										
Bakterien	+	—	+		—	+	+	+	+	+
Blutungen	+	—	+		+	—	+	+	—	+

Serie VII.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,350 und 1,775 Gram. Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 24 St. alter B. coli-Bouillonkultur. Blutfülle in den inneren Organen aller 5 Versuchstiere. Hämorrhagien in den Lungen bei 1.

Kulturell wurden Bakterien in Blut, Leber und Nieren bei allen Versuchstieren, im Harne nach 4, 6 u. 10 St. nachgewiesen. Das Peritoneum war bei allen steril.

Histologisch fand man Blutungen im Nierenparenchym bei allen Versuchstieren; trübe Schwellung des Kapselepithels nach $^1/_2$, 2, 6 u. 10 St., des Kapillarendothels nach 6 St. Fettdegeneration nach 4, 6, u. 10 St.; abgestossene Epithelzellen in den Harnwegen nach 6 u. 10 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . . .	$^1/_2$ St.	2 St.	4 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	—	+ 14	+ 13	+ 42
im Blut	+ 30	+ 150	+ 50	+ 30	+ 36
im Peritoneum . . .	—	—	—	—	—
in d. l. Niere	+ 12	+ 30	+ 11	+ 20	+ 11
in d. r. Niere	+ 16	+ 50	+ 11	+ 18	+ 15
in d. Leber	+ ∞	+ ∞	+ 150	+ 150	+ 40

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen.

	Nach $^1/_2$ St.		2 St.		4 St.		6 St.		10 St.	
	l. Niere	r. Niere	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In d. Harnkanälchen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blutkörperchen	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+
In d. glomer. Kapselräumen:										
Bakterien	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Blutkörperchen	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+
Im Nierenparenchym:										
Bakterien	—	—	+	+	—	+	+	+	+	—
Blutungen	+	—	+	+	+	—	+	+	+	+

Bei Prüfung dieser Resultate bemerkt man sofort einen ziemlich frappanten Unterschied zwischen denselben und den Versuchen mit Pneumokokken und Staphylokokken. Während in diesen der Harn die erste Stunde im allgemeinen steril war, so enthielt derselbe in den Experimenten mit B. coli schon $^1/_2$ St. nach der Infektion Bakterien in 3 Serien von 7, also beinahe in der Hälfte der Fälle. 2 St. nach der Infektion war der Harn nur in 2 Fällen von 7 steril. Allerdings war die zu diesen Zeitpunkten konstatierte Bakterienmenge nicht gross, doch zeigte z. B. Serie II $^1/_2$ St. nach der Infektion bis zu 66 Kolonien auf $^1/_2$ cm^3 Harn, ein Resultat, welches selbstverständlich nicht auf einer zufälligen Beimischung aus der Luft beruhen kann. Auch gelang es in der l. Niere des erwähnten Kaninchens einzelne äusserst schwach gefärbte Bacillen in den Harnkanälchen, aber nicht in den Glomeruluskapselräumen, nachzuweisen. In den beiden anderen Fällen, wo der Harn $^1/_2$ St. nach der Infektion Bakterien enthielt, fand man keine Bakterien in den Harnkanälchen, doch wurden bei diesen zwei Versuchen leider nicht beide Nieren untersucht. Indessen genügt schon die Serie II um die Möglichkeit des Durchtritts des B. coli durch die Nieren bis zur Blase hinab innerhalb einer so kurzen Zeit wie $^1/_2$ St., zu beweisen.

2 St. nach der Infektion enthielt der Harn Bakterien in 5 Serien von 7. Histologisch konnten nur in 2 Fällen von diesen 5 Serien Bakterien in den Schnitten aus den Harnkanälchen nachgewiesen werden. Infolge der äusserst grossen Schwierigkeit, mit welcher ich das B. coli in Schnitten nachweisen konnte, dürfte jedoch dieser negative histologische Befund kaum die Zuverlässigkeit des positiven kulturellen Resultates aus dem Harn verringern können, obgleich die geringe Anzahl von B. coli, welche im allgemeinen aus dem Harne hervorwuchs, wohl dazu verleiten könnte das Resultat, wenigstens mit einer gewissen Reservation, als positiv zu bezeichnen.

Später, 4 und 6 St. nach der Infektion, wurden bedeutend grössere Bakterienquantitäten im Harn, sogar unzählige, wie in der Serie V, 6 St. nach der Inf., beobachtet. Im ganzen konstatierte ich 4 St. nach der Inf. B. coli im Harn in 6 Serien von 7, 6 St. nach der Inf. in 5 Serien von 7.

Histologisch gelang es nicht immer B. coli in den Harnwegen nachzuweisen. Von 13 untersuchten Nieren hatten nur 2 Bakterien in den Harnwegen 4 St. nach der Infektion. Von 14, 6 St. nach der Inf. untersuchten Nieren, zeigten nur 4 Bakterien in den Harnwegen.

10 St. nach der Infektion verzeichnen wir nur 5 positive Kulturresultate gegen 2 negative. Die Menge der zum Harne eliminierten Bakterien kontrastiert gegen das Resultat 6 St. nach der Infektion insofern, dass nur in

einem Falle, Serie III, der Harn unzählige B. coli-Kolonien enthielt, während die anderen positiven Fälle nur einige Zehner Bakterien im Harne aufweisen. Histologisch fand man nur in 4 Fällen Bakterien in den Harnkanälchen.

Als Schlussfolgerung geht hervor, dass *das B. coli schon* $^1/_2$ *St. nach der Infektion im Harne nachgewiesen werden kann, folglich im allgemeinen viel schneller als Staphylococcus aureus und im allgemeinen auch schneller als Pneumococcus zur Blase ausgeschieden wird.*

Wie schon früher hervorgehoben wurde, habe ich bei diesen Versuchen mit B. coli nicht die Einwirkung der verschiedenen Virulenz auf die Schnellichkeit der Ausscheidung untersucht. Dagegen geben meine Untersuchungen ungefähr dieselbe Antwort auf die Frage, welchen Einfluss die eingespritzte Menge auf die Schnelligkeit der Bakterienausscheidung besitzt, wie die Versuche mit Pneumo- und Staphylokokken.

In der Serie I kam nur 1 cm^3 B. coli-Bouillonkultur zur Anwendung. Der Harn zeigte sich frei von B. coli $^1/_2$, 2, 4, 6 u. 10 St. nach der Infektion.

In den Serien II, IV u. VII, wo 2 $^1/_2$ cm^3 derselben Bouillonkultur angewandt wurden, enthält der Harn Bakterien in der Serie II $^1/_2$ St. nach der Inf., in der Serie IV frühestens 2 St. nach der Inf. und in der Serie VII 4 St. nach der Inf.

In den Serien III, V, und VI, wo 5 cm^3 Bouillonkultur zur Anwendung kamen, war in Serien III u. V der Harn bei allen Versuchen bakterienhaltig, in der Serie VI enthielt der Harn erst 2 St. nach der Inf. Bakterien.

Aus diesem Vergleiche geht hervor, jedoch mit all der Reservation welche, so wenige Serienversuche fordern — dass *die grössere Bakterienmenge auch in den Experimenten mit B. coli zu einem schnelleren Bakteriendurchtritt aus der Cirkulation in die Harnwege prädisponiert.*

Dass auch in diesen Experimenten das B. coli die Nieren passiert hat und auf diesem Wege zur Blase gekommen ist, geht schon daraus hervor, dass z. B. in der Serie II Bakterien faktisch in Schnitten in den Harnkanälchen nachgewiesen worden sind. Dass sie nicht durch die Blasenwand gedrungen sind, beweist u. a. der Umstand, dass das Peritoneum z. B. in der Serie II steril war, während der Harn 9,000 Kolonien auf $^1/_2$ cm^3 Harn enthielt. Ebenso war das Peritoneum im ganzen in 19 Fällen steril, während der Harn gleichzeitig Bakterien enthielt. In 4 Fällen enthielten Peritonealflüssigkeit und Harn zu gleicher Zeit Bakterien. In keinem einzigen Falle enthielt das Peritoneum Bakterien während der Harn steril war.

Fordert auch das B. coli Veränderungen im Nierenparenchym um passieren zu können? Der Umstand, dass der Harn in einigen Fällen schon $^1/_2$ St. nach der Infektion Bakterien aufweist spricht dafür, dass das B. coli leichter als andere, von mir untersuchte Bakterien, die Nieren passiert. Dieses Resultat steht in nächster Übereinstimmung mit Biedl u. Kraus' Untersuchungen. Indessen dürfte eine nähere Prüfung meiner Resultate auch in Bezug auf das B. coli zu der Annahme vershiedener pathologischer Veränderungen als beförderndes Moment der Bakterienausscheidung berechtigen.

Meine Protokolle zeigen, dass besonders in den späteren Stadien, 4, 6 u. 10 St. nach der Infektion, verschiedene pathologische Veränderungen, besonders Blutungen vorkommen und dass damit ein reichlicheres Vorhandensein von Bakterien im Harn zusammenfällt. Aber auch früher, $^1/_2$ und 2 St. nach der Infektion sind solche pathologische Veränderungen vorhanden. Blutungen im Nierenparenchym finden wir $^1/_2$ St. nach der Inf. in 9 Fällen von 13 verzeichnet. 5 dieser Fälle, die Serie I, II, III, V u. VI, zeigen Blutkörperchen in den Harnkanälchen, ein Befund, welcher den schellen Eintritt von Bakterien in den Harn erklären könnte. Bakterien im Harne oder in den Harnkanälchen ohne Blutungen habe ich nur 3 Mal beobachtet, in der Serie II, wo 2 St. nach der Infektion im Durchschnitt + 7 Kolonien auf $^1/_2$ cm^3 Harn gefunden wurden, und Serie IV mit 10 Kolonien auf $^1/_2$ cm^3 2 St. nach der Infektion und 3 Kolonien in der ganzen Harnmenge 4 St. nach der Inf. Der letztgenannte Befund liesse sich wohl als Folge einer zufälligen Verunreinigung erklären. Serie II, wo 9 Kolonien aus $^1/_2$ cm^3 hervorwuchsen, beweist eher die Möglichkeit eines Bakteriendurchtrittes in die Harnwege ohne Blutungen, aber, wie gesagt, habe ich keine Serienschnitte aus den Nieren ausgeführt, weshalb auch ein negatives histologisches Resultat in Bezug auf Blutungen nicht zu der Annahme berechtigt, dass solche in keinem Teile der Nieren vorgekommen wären.

Also muss man wohl zugeben, dass diese Experimente, trotz des frühen Auftretens von B. coli im Harne, *entschieden gegen die Annahme reden, dass das B. coli ohne weiteres physiologisch eliminiert würde, wenngleich sie auch nicht bindend das Gegenteil beweisen.* Dass aber mit einer grossen *Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass das B. coli gewisse Veränderungen fordert, um aus der Cirkulation in die Harnwege zu gelangen, zeigt das frühe Auftreten von Blutungen und anderen Veränderungen in den Nieren, der mit diesen Veränderungen beinahe gleichzeitige Auftritt der Bakterien im Harne und die ungefähre Proportion zwischen diesen Veränderungen und der ausgeschiedenen Bakterienmenge, sowie der Umstand, dass Bakterien sich nicht im Harne nachweisen lassen ohne Veränderungen in den Nieren.*

Versuche mit Streptococcus pyogenes.

Zu diesen Experimenten wurden im ganzen 20 Kaninchen verbraucht, welche auf 2 Serien von je 10 Versuchstieren verteilt wurden. In beiden Serien benutzte ich zu der Infektion jedes Tieres dieselbe Menge oder 1 cm^3 Bouillonkultur eines Streptococcus, welcher früher im hiesigen pathologischen Institute zu verschiedenen experimentellen Untersuchungen angewandt wurde, die im 25. Bande Heft 1 der „Beiträge zur path. Anatomie und allgem. Path." Ziegler publiziert sind. Dort ist dieser Streptococcus von prof. Homén beschrieben. Derselbe Streptococcusstamm wurde auch von Bonsdorff [1]) benutzt, um die Elimination der Streptokokken durch die Nieren zu ergründen.

Durch wiederholte Impfung, von Tier zu Tier unter Einverschiebung von Reinkulturen wurde dieser Streptococcus am Leben erhalten. Seine Virulenz var bedeutend geschwächt, als ich meine Untersuchungen begann. 1 cm^3 vermochte erst nach 3 bis 4 Tagen ein mittelgrosses Kaninchen zu töten.

In beiden Serien wurde dieselbe Bouillonkultur gebraucht und dieselbe Menge jedem der 20 Versuchstiere injiciert. Nach 15 Min. wurden 2 getötet, nach 30. Min. ebenfalls, 2, desgleichen nach 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 und 24 St. 2 Kaninchen.

Sonst wurden diese Experimente ganz in derselben Weise wie die Versuche mit den anderen Bakterien ausgeführt.

Die Streptokokken liessen sich bedeutend leichter als B. coli, aber nicht so leicht wie die Pneumokokken in Schnitten nachweisen, welches vielleicht darauf beruht, dass bedeutend kleinere Mengen injiciert wurden und dieselbe also in kleineren Mengen in den Nieren vorhanden waren. Auch konnten die Streptokokken nicht immer kulturell in den Nieren nachgewiesen werden.

Résumé der Serie I.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,150 und 1,900 gram. Intravenöse Injektion von 1 cm^3 24 St. alter Bouillonkultur. Die Tiere wurden nach $^1/_4$, $^1/_2$, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 u. 24 St. getötet. Obduktion fand

[1]) Bonsdorff, loc. cit.

stets unmittelbar darauf statt. Blutfülle in den inneren Organen wurde bei allen Versuchstieren ausser denjenigen, welche 4 u. 10 St. nach der Infektion getötet wurden, konstatiert. Keine Blutungen makroskopisch sichtbar. Der Harn, alkalisch bei allen, enthielt Spuren von Albumin bei dem 10 St. nach der Infektion getöteten Tiere und reichlicher Albumin bei demjenigen Tiere, welches 24 St. nach der Inf. getötet wurde. Das zuletzt genannte Kaninchen zeigte auch rote Blutkörperchen im Harn. 8 St. nach der Inf. Cystitis und eine Menge verschiedener Bakterien im Harn, doch keine Streptokokken.

Histologisch fand man Fettdegeneration bei 5 dieser Tiere, nämlich 4, 8, 10, 15 und 24 St. nach der Infektion. Trübe Schwellung des Tubulusepithels bei 3 Tieren, nämlich 4, 15 und 24 St. nach der Inf., trübe Schwellung des Kapillarendothels bei denselben Tieren und ausserdem Blutungen im Nierenparenchym 6, 8, 10, 15 u. 24 St. nach der Infektion.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Streptokokken nach	1/4 St.	1/2 St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	15 St.	24 St.
im Harn	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+80
im Peritoneum . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
in d. l. Niere . . .	+7	—	+10	—	—	+3	+1	+2	+13	+40
in d. r. Niere . .	+3	—	+5	—	+11	+1	—	+1	+23	+19
im Blut	+26	+8	+16	—	+2	+12	+3	+6	+7	+15

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

Nach	1/4 St.		1/2 St.		1 St.		2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		10 St.		15 St.		24 St.	
	l. N.	r. N.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In d. Harnkanälchen:																				
Bakterien . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	+
Blutkörperchen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—
In d. glomer. Kapselr.:																				
Bakterien . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
Blutkörperchen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	+	+	+
Im Nierenparench.:																				
Bakterien . . .	+	+	—	+	+	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	—	+	+	+	+
Blutungen . . .	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—	+	+	+

Résumé der Serie II.

Das Gewicht der Kaninchen schwankt zwischen 1,200 und 1,800 gram. Die Injektion ebenso wie in der vorgehenden Serie. Auch hier wurden die Tiere nach $^1/_4$, $^1/_2$, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 u. 24 St. getötet. Obduktion unmittelbar darauf. Blutfülle in den inneren Organen aller Tiere, ausser denjenigen, welche $^1/_4$, 6 u. 10 St. nach der Infektion getötet wurden. Der Harn war bei allen alkalisch, enthielt Albumin 15 St. nach der Infektion.

Histologisch fand man Fettdegeneration besonders in den Tubuli recti bei allen, ausser denjenigen, welche $^1/_2$, 2 und 10 St. nach der Inf. getötet wurden. Trübe Schwellung 1, 4, 6, 15 u. 24 St. nach der Infektion. Epithelabstossung 8, 10, 15 u. 24 St. nach der Infektion. Exsudat in den Glomeruluskapselräumen 15 St. nach der Infektion. Blutungen nach 6, 8, 10, 15 u. 24 St.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . .	$^1/_4$ St.	$^1/_2$ St.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	15 St.	24 St.
im Harn	—	—	—	—	—	—	—	—	$+\infty$	+10
im Peritoneum . .	—	—	+1	—	—	—	—	—	+6	—
in d. l. Niere . . .	+8	+3	+1	+1	+1	—	+1	—	+23	+4
in d. r. Niere . .	+11	+1	+7	+6	—	+2	+1	—	+16	+2
im Blut	+13	+15	+5	+7	—	+6	+4	+5	+11	+1

Résumé der Lokalisation der Bakterien und Blutungen:

Nach	$^1/_4$ St.		$^1/_2$ St.		1 St.		2 St.		4 St.		6 St.		8 St.		10 St.		15 St.		24 St.	
	l.	N. r.	N.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.
In d. Harnkanälchen:																					
Bakterien . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	—	+		
Blutkörperchen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+		
In d. glomer. Kapselr.:																					
Bakterien . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—		
Blutkörperchen .	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—		
Im Nierenparench.:																					
Bakterien . . .	+	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—	+	—	+	+	—	+		
Blutungen . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	+	+	+	—	+		

Bei Prüfung dieser Resultate findet man den Harn frei von Streptokokken in der Serie I bis 24 St. nach der Infektion, in der Serie II findet man schon 15 St. nach der Inf. Streptokokken im Harne. Histologisch konnten weder in den Harnkanälchen noch in den Glomeruluskapselräumen in der Serie I Bakterien früher als 8 St. nach der Infektion nachgewiesen werden, in der Serie II konnten sie frühestens 6 St. nach der Inf. nachgewiesen werden. Die ersten sechs Stunden nach der Inf. waren also sowohl Harn als Harnkanälchen frei von Streptokokken, ein Befund, welcher sich scharf von den Resultaten mit allen anderen bisher von mir angewandten Kokken unterscheidet. Dieser Unterschied dürfte zum Teil darin seine Erklärung finden, dass zu diesen beiden Serien nur 1 cm^3 angewandt wurde und die Virulenz des benutzten Streptococcus relativ schwach war. Sollte Pawlowsky's [1]) Theorie von einem früheren sogen. Eliminationsstadium, wo die Bakterien in desto grösserer Menge aus dem Organismus eliminiert werden je schwächer die Bakterienvirulenz ist, richtig sein, so wäre ein derartiger Befund wie der meinige schwer erklärlich. Giebt man aber einen Kausalzusammenhang zwischen den von den Bakterien bedingten pathologischen Veränderungen und der Bakterienelimination zu, so lässt sich die Sache leichter verstehen. Faktisch existieren auch in meinen Experimenten mit Streptokokken in den Fällen, wo der Harn diese Bakterien enthielt, nämlich Serie I, 8, 15 u. 24 St. nach der Inf. und Serie II, 6, 15 und 24 St. nach der Inf. verschiedene Veränderungen in den Nieren, besonders Blutungen in die Glomeruluskapselräume und Harnkanälchen hinein. Zwar gab es Fälle in der Serie I, nämlich 6 u. 10 St. nach der Infektion, wo Blutungen in den Harnwegen sich nachweisen liessen, ohne dass Bakterien im Harne reinkultiviert werden konnten, ebenso in der Serie II, 4 u. 10 St. nach der Inf. Diese Befunde lassen sich aber so erklären, dass Bakterien damals in so geringer Anzahl in der Niere vorhanden waren, wie solches auch aus meinem Versuchsrésumé hervorgeht, dass Bakterien nicht in die Harnkanälchen dringen mussten, falls eine kleine Blutung auch entstanden war. Die Streptococcustoxine verursachen ja, wie z. B. Laitinen [2]) gezeigt hat, leicht kleinere Blutungen. Es brauchen sich keine Bakterien selbst in der Nähe der Blutungen zu befinden. Und übrigens ist es keineswegs gesagt, dass Bakterien, falls sie auch mit den Blutungen zusammen in die Harnkanälchen gedrungen wären, schon zur Zeit meiner Untersuchungen bis zum Harn herabgespült worden wären.

---

[1]) Pawlowsky, loc. cit.

[2]) Laitinen, Beiträge zur Path. Anat. und allg. Path. Ziegler Bd. 25.

Jedenfalls muss als Schlussresultat dieser Untersuchungen, mit welchen übrigens in genauer Übereinstimmung die Versuche Bonsdorff's [1]) stehen, hervorgehoben werden, dass diese Bakterie, wenigstens von solcher Virulens wie in meinen Experimenten, in einer Menge von 1 cm^3 eingeführt, *nicht unmittelbar aus der Cirkulation in die Blase dringt*, sondern frühestens nach 6 Stunden in die Harnwege übergeht, und dass *dieselbe nicht in den Harnkanälchen oder dem Harne aufzutreten scheint, ohne dass verschiedene Veränderungen, speziell Blutungen im Nierenparenchym und Blutkörperchen in den Harnkanälchen, nachgewiesen werden können.*

Anm. Ausser diesen hier mitgeteilten Serien machte ich mit Streptokokken noch zwei Serien, deren Resultate hier nicht mitgeteilt werden, weil ich bei denselben einen Fehler gemacht hatte. Die Tiere harnen oft im Todesaugenblicke, so dass die Blase nur eine geringe Harnmenge enthält. Um eine grössere Harnmenge zu bekommen komprimierte ich mit einer Pincette die Urethralmündung, gerade nachdem ich den Tieren den tötenden Nackenschlag gegeben hatte. Der Harn bei diesen Versuchstieren zeigte eine reiche Bakterienflora, welche wahrscheinlich von der Urethra stammte. Die Tiere machten nämlich bei ihrem Tode eine Mictionsbewegung, der Abfluss des Harnes war verhindert und strömte dieser aus der Urethra mit Bakterien von derselben in die Blase zurück.

---

[1]) Bonsdorff, loc. cit.

Versuche mit B. typhi.

Zu diesen Experimenten wurden im ganzen 8 Versuchstiere, die alle in einer Serie zusammengeführt sind, verbraucht.

Der zu diesen Versuchen benutzte Typhusbacillus ist derselbe welchen prof. Homén in ersten artikel dieser Arbeit näher beschrieben hat. Seine Virulenz war zur Zeit dieser Experimente gering, obwohl derselbe schon früher zu Tierversuchen angewandt worden war. Ein Kontrollkaninchen starb erst nach einer Woche, ein anderes genas. $2\,{}^1/_2$ cm^3 Bouillonkultur davon wurde jedem der 8 Versuchstiere injiciert. Ein Tier wurde $^1/_2$ St. nach der Infektion getötet, ein zweites 1 St. und die übrigen 2, 3, 5, 7, 10 u. 15 St. nach der Infektion.

Die Obduktion geschah unmittelbar darauf und die Nieren wurde ebenso wie in den bisher beschriebenen Experimenten untersucht. Auch die inneren Organe, das Blut und der Harn wurden in derselben Weise wie früher bakteriologisch geprüft.

Résumé der kulturellen Untersuchung:

Bakterien nach . .	$^1/_2$ St.	1 St.	2 St.	3 St.	5 St.	7 St.	10 St.	15 St.
im Harn	—	—	—	+6	—	—	—	—
im Blut	+16	+30	+12	+21	+24	+6	+2	—
im Peritoneum . .	—	—	—	—	—	—	—	—
in d. l. Niere . .	+1	—	+3	+2	+1	+6	—	—
in d. r. Niere . .	+11	+5	+6	+1	+2	+4	—	+2
in d. Leber . . .	+∞	+∞	+∞	+∞	+70	+100	+6	+4

Histologisch konnten Bakterien in der Regel weder in den Harnkanälchen noch im Nierenparenchym nachgewiesen werden, trotzdem auch mit B. typhi, ebenso wie in den Versuchen mit B.coli, mehrere verschiedene Färbungsmethoden zur Anwendung kamen. Doch gelang es einige Mal dieselben im Nierengewebe nachzuweisen, nie aber in den Harnkanälchen, nicht einmal im Ver-

suche 3 St. nach der Infektion, wo die bakteriologische Untersuchung des Harnes ein positives Resultat lieferte.

Auch zeigten sich die Nieren in den meisten Fällen normal. Fettdegeneration und Anschwellung speziell des Kapillarendothels und Kapselepithels konnten dennoch, besonders in den später nach der Infektion getöteten Fällen, nachgewiesen werden. Blutungen wurden an einigen Stellen 1 St. und 5 St. nach der Infektion gefunden, sonst nicht.

Der von mir gebrauchte Typhusbacillus konnte also nur ausnahmsweise bis zum Harn dringen. Dieses Resultat, welches scharf gegen PAWLOWSKYS positive Harnuntersuchungen mit Typhusbacillen kontrastiert, möchte ich zunächst hervorheben. Damit will ich keineswegs sagen, dass nicht ein virulenter Typhusbacillus vielleicht ein dem meinigen entgegengesetztes Resultat gegeben hätte. Auch der Typhusbacillus kann ja die Nieren verletzen und sich Weg hinaus bahnen.

Bei dem einzigen positiven Falle, welchen ich zu verzeichnen habe, kann ich nicht entscheiden, auf welchem Wege die Bakterien in den Harn gekommen sind. Der Umstand, dass keine Blutungen vorhanden sind, braucht ja keineswegs zu beweisen, dass sie nicht aus den Nieren stammen. Weder in der linken noch rechten Niere dieses Tieres konnten Bakterien in Schnitten nachgewiesen werden, welches erstens dadurch erklärt wird, dass in den Nieren faktisch äusserst wenige Bakterien auch kulturell nachweisbar waren, zweitens weil der Typhusbacillus schwer in Schnitten färbbar ist.

Einen interessanten Nebenbefund bitte ich in diesem Zusammenhang hervorheben zu dürfen. Bei einer bakteriellen Infektion sammelt sich eine grössere Bakterienanzahl in der Leber und Milz, als in den Nieren an; dieses geht sowohl aus diesen als auch aus früheren Untersuchungen, besonders denjenigen mit Staphylococcus und B. coli hervor.

Die einzigen Schlüsse, welche ich aus diesen wenigen Versuchen in Bezug auf den Durchtritt von Typhusbacillen durch die Nieren ziehen möchte, sind, *dass wenigstens in Fällen, wo sich ihre Virulenz nicht bemerkenswert von derjenigen in diesen Experimenten unterscheidet und sie nicht in grösseren Mengen als* $2\,^1/_2$ *cm*^{3} *injiciert werden, dieselben nur ausnahmsweise während der ersten 15 Stunden nach der Infektion aus der Cirkulation in die Nieren übergehen können.*

Versuche mit B. prodigiosus.

Um nicht ganz ausschiesslich mit pathogenen Bakterien experimentiert zu haben, wollte ich im Anschluss zu meinen übrigen Experimenten noch einige Versuche mit einer für die Kaninchen nicht pathogenen Bakterie ausführen. Zu diesem Zwecke schien mir der Bacillus prodigiosus geeignet, erstens weil dieser Bacillus äusserst leicht sich in Kulturen wiedererkennen lässt, zweitens weil mehrere Forscher glauben, dass sie gerade mit diesem Bacillus die frühe Ausscheidung der Bakterien durch die Nieren gezeigt haben. So wies ja z. B. Opitz [1]), der zwar mit seinen kritisch ausgeführten Experimenten der Auffassung einer physiologischen Sekretion entgegentrat, dass diese Bakterie binnen 2 Stunden ausgeschieden werden kann, doch, wie er meint, mit gleichzeitigem Auftritt von Blutungen.

Mit B. prodigiosus habe ich in Analogie mit meinen übrigen Experimenten zwei kleine Serien gemacht.

5 Kaninchen wurden zu jeder Serie verbraucht. Der zur Injektion benutzte B. prodigiosus ist seit längerer Zeit im hiesigen path. anat. Institute aufbewahrt worden.

Jedem der 5 Kaninchen wurden 5 cm^3 24 St. alter Bouillonkultur injiciert in der ersten Serie intravenös, in der zweiten subcutan. Die Tiere wurden nach $^1/_4$, $^3/_4$, 2, 6 u. 10 St. getötet. Eine Résumé nur der ersten dieser Serien wird hier um unnütze Wiederholung zu vermeiden mitgeteilt.

---

[1]) Opitz loc. cit.

Résumé der Serie I:

Bakterien nach	$^1/_4$ St.	$^3/_4$ St.	2 St.	6 St.	10 St.
im Harn	—	—	—	—	—
im Blut	+9	—	+7	+1	—
im Peritoneum	—	—			
in d. l. Niere	+10	+1	+3	—	—
in d. r. Niere	+60	—	—	—	
in d. Leber	+∞	+∞	+∞	+2	+1

Das kulturelle Resultat der zweiten Serie stimmt mit demjenigen der ersten auf genaueste überein.

Histologisch gelang es nicht Bakterien in Schnitten nachzuweisen. Die Nieren zeigten in beiden Serien ein normales Aussehen, ausser $^1/_4$ St. nach der Infektion in der Serie I, wo in der l. Niere kleinere Blutungen, die sich aber nicht bis zu den Harnkanälchen erstreckten, bemerkt wurden.

Der absolut negative Harnbefund in beiden Serien *redet für die vollständige Impermeabilität der intakten Nieren für diesen nicht oder wenigstens wenig pathogenen Bacillus prodigiosus.* Die geringe kulturell nachweisbare Bakterienzahl in den Nieren, verbunden mit der besonders im Anfang reichen Anhäufung derselben in der Leber, die schnelle Abnahme von Bakterien in dem Blute und in den Organen, reden dafür, dass der von mir angewandte B. prodigiosus nicht durch die Nieren zur Blase eliminiert wird, sondern dass er sich in den übrigen inneren Organen anhäuft, wo er in irgend einer Weise ausstribt, ob durch die Einwirkung des Blutes oder durch die Lebensthätigkeit der Zellen, ist eine allzu entfernte Frage, um in diesem Zusammenhange behandelt zu werden.

Versuche mit Staphylococcus aureus und B. typhi gleichzeitig.

Bei den Experimenten mit B. staphylococcus u. a. habe ich die Gelegenheit gehabt hervorzuheben, welche Bedeutung Blutungen, Epithelabstossungen u. a. pathologische Veränderungen auf die Durchdringlichkeit der Nieren für Bakterien besitzen. Auch habe ich konstatiert, mit welcher Schwierigkeit Typhusbacillen die Nieren passierten.

Um zu untersuchen ob eine gleichzeitige Einwirkung dieser beiden Bakterien einen Einfluss auf die Eliminationsgeschwindigkeit des Typhusbacillus ausüben würde, stellte ich einige vereinzelte Versuche an um zu ergründen, ob der Staphylococcus durch die Hervorrufung pathologischer Veränderungen dem B. typhi sozusagen Weg bereiten würde.

Je 3 Versuchskaninchen injicierte ich 2 $^1/_2$ cm^3 virulenter Staphylococcusbouillon, und 8 St. später 2 $^1/_2$ cm^3 24 alter schwach virulenter Typhuskultur. 2 Kontrolltieren injicierte ich nur dieselbe Menge derselben Typhuskultur zu derselben Zeit. Alle 5 Versuchstiere wurden $^1/_2$ St. nach Inf. der Typhuskulturen getötet. Die bakteriologische Untersuchung des Harnes und der inneren Organe ergab folgendes Resultat:

	Harn	Perit.	Blut	Leber	R. Niere	L. Niere
I Staph. + Typh.	Staph. + 2 Typh. + 4	— —	+ 1 + 10	+ ∞ + ∞	+ 3 + 1	— + 2
II „ „	Staph. + 45 Typh. —	— —	+ 7 + 5	+ ∞ + ∞	+ 1 + 1	+ 3 + 5
III „ „	Staph. + 16 Typh. + 7	— —	+ 30 + 46	+ ∞ + ∞	+ 12 + 20	+ 7 + 30
IV nur Typh.	—	—	+ 12	+ ∞	+ 6	+ 17
V „ „	—	—	+ 3	+ ∞	+ 1	+ 2

Histologisch konnten Blutungen in den Nieren allen Tiere, welchen beide Bakterien injiciert worden waren, aber nicht in den nur mit Typhus injicierten, nachgewiesen werden. Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, konnten Staphylokokken bei allen drei mit denselben inficierten Tieren im Harne nachgewiesen werden. Der Staphylococcus wurde ja $8\,^1/_2$ Stunden frühen injiciert. Der Typhusbacillus wiederum konnte nicht bei diesen Versuchen $^1/_2$ Stunde nach der Infektion im Harne nachgewiesen werden, wenn er allein eingespritzt worden war. Wenn er dem Kaninchen, welchem der Staphylococcus früher eingespritzt worden war, injiciert wurde, so konnte auch der Typhusbacillus aus dem Harne zweimal von drei kultiviert werden. Dieses Faktum mit dem Umstande zusammengestellt, dass Blutungen nachgewiesen werden konnten in den Nieren, welche auch mit Staphylococcus injiciert wurden, beweist deutlich die grosse Bedeutung, welche die Entstehung von Blutungen auf die Ausscheidung von Bakterien besitzt. Leider ist es doch in keinem einzigen Falle gelungen, in Schnitten aus den Harnkanälchen B. typhi nachzuweisen [1]). Staphylococcus dagegen konnte mit Leichtigkeit in den Nieren nachgewiesen werden.

Wenn diese vereinzelten Versuche also nicht zu dem Schlusse berechtigen, dass die Bakterienausscheidung allein durch Blutungen verursacht worden ist, so wird doch die grosse Bedeutung derselben durch diese Versuche deutlich bewiesen.

[1]) Der Typhusbacillus ist ja, wie früher hervorgehoben worden ist, in Schnitten sehr schwer nachweisbar.

Versuche mit aufgeschwemmten Tuschkörnern.

Um zu sehen, ob auch indifferente korpuskuläre Elemente durch die Nieren zum Harn dringen, wurden einige Versuche mit in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Tuschkörnern angestellt. Die Aufschwemmung wurde filtriert, wodurch die Flüssigkeit möglichst kleine Partikelchen enthielt.

Zu diesen Versuchen wurden Injektionen von sogar 10 cm^3 angewandt. Die Injektionen geschahen in 2 Versuchen intravenös, wobei nur 5 cm^3 eingespritzt wurden; 2 anderen Tieren wurden ausserdem noch 5 cm^3 subkutan injiciert. In zwei Versuchen wurden 10 cm^3 intravenös eingespritzt. Diese zwei letztgenannten Tiere wurden nach fünf Stunden getötet; alle andern Tiere wurden 1 St. nach der Infektion getötet. Bei der Obduktion zeigten sich Milz und Knochenmark beinahe schwarz, auch die Leber war dunkler als gewöhnlich. Die Nieren etwas blutgefüllt, sonst schienen sie makroskopisch normal zu sein. In keinem einzigen Falle enthielt der Harn im Sediment Tuschkörner, doch ist zu bemerken, dass solche Tuschkörner sich äusserst schwer im Sediment nachweisen lassen. In Schnitten zeigen sich in zwei Nieren grosse Mengen von Tuschkörnern in den Glomeruli, welche ein wenig kleiner als normal erscheinen, angehäuft. In den Harnkanälchen und Glomeruluskapselräumen ist es mir nur einmal gelungen Tuschkörner zu finden. Dieses Tier war fünf Stunden nach der Injektion getötet und zeigte Blutungen in den Kapselräumen und Harnkanälchen.

Also *scheinen Tuschkörner*, welche ungefähr dieselbe Grösse wie die Bakterien haben, *nicht durch die intakten Nieren eliminiert werden zu können.*

Die ungleiche Lokalisation der Tuschkörner im Organismus verdient auch hervorgehoben zu werden, weil dieselbe analog mit der Lokalisation der Bakterien nach intravenöser Injektion zu sein scheint. Gleich wie aus meinen

Protokollen und Versuchsrésumés über meine Experimente hervorgeht, wie verhältnismässig wenige Bakterien in die Nieren geraten und wie im Gegenteil die Leber, Milz u. s. v. von denselben vollgepfropft erscheinen, ebenso zeigen nämlich diese Versuche, dass die Tuschkörner die Leber, Milz u. s. w. erfüllen und in den Nieren nur spärlich sich sammeln.

In den Nieren scheinen wieder die Glomeruli die Predilectionsstelle derselben kleinen Partikelchen zu sein. Sehr prägnant war eine Niere, wo sich die Glomeruli beinahe schwarz zeigten, während die übrigen Teile der Niere normal zu sein schienen.

Doch sind diese Versuche allzu wenige, um entscheidende Schlussfolgerungen zu erlauben.

Schlussfolgerungen.

Um unnütze Wiederholungen zu vermeiden, will ich mit Hinweis auf das was ich früher bei der Zusammenstellung der verschiedenen Experimente gesagt habe, nur folgende Schlussfolgerungen hier hervorheben.

Die Bakterien, mit welchen ich gearbeitet habe, zeigen alle, ausser dem Bakterium coli eine gemeinsame Eigenschaft. Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, B. typhi und B. prodigiosus, intravenös injiciert in einer Menge von 1 bis 5 cm³ Bouillonkultur, können, mit wenigen Ausnahmen, die erste Stunde nach der Infektion weder kulturell im Harne noch histologisch in den Harnkanälchen nachgewiesen werden.

Dieses Resultat beweist deutlich die Schwierigkeit, mit welcher Bakterien bei intakten Nieren durchdringen, wenigstens bei dem Virulenzgrade, welchen sie in meinen Experimenten besassen. Eine Ausnahme von dieser Regel bildet wie gesagt das B. coli, welches sich oft schon $^1/_2$ St. nach der Infektion im Harne kulturell nachweisen liess.

Die Schnelligkeit, womit die übrigen Bakterien sich im Harne nachweisen liessen, war sehr verschieden.

Eine Stunde bis drei Stunden nach der Infektion fand man in der Regel Pneumokokken im Harne.

Staphylokokken konnte in der Regel erst 6 bis 8 Stunden nach der Infektion im Harne nachgewiesen werden, doch waren Staphylokokken ausnahmsweise schon früher im Harne zu finden.

Die längste Zeit scheinen Streptokokken und Typhusbacillen zu brauchen, um in dem Harne aufzutreten.

Im Harne garnicht nachweisbar war B. prodigiosus.

Die Schnelligkeit, mit welcher die Bakterien abgesondert wurden schein in nächster Verbindung damit zu stehen, wie schnell resp. Bakterien Nierenverletzungen zustande bringen konnten.

So schien das von mir angewante B. coli am frühesten Nierenveränderungen, speziell Blutungen, hervorbringen zu können, und zwar schon so früh wie $^1/_2$ *St. nach der Infektion und im Zusammenhang damit scheint sein früheres Auftreten im Harne zu stehen.*

Bisweilen rief auch der Pneumococcus ziemlich früh Verletzungen hervor und liess sich zuweilen schon 1 St. nach der Inf. im Harne nachweisen. Zweimal war er schon $^1/_2$ *St. nach der Infektion in den Harnwegen nachweisbar und waren zu dieser Zeit schon Veränderungen in den Nieren vorhanden.*

Der Staphylococcus brauchte längere Zeit, einige Stunden, um schwerere Verletzungen hervorzubringen, doch waren schon bisweilen zwei Stunden nach der Infektion solche vorhanden und war der Staphylococcus auch dann im Harne zuweilen nachweisbar; dann folgt der Streptococcus, welcher mit Gewissheit erst 6 Stunden nach der Infektion im Harne nachgewiesen werden konnte; erst in demselben späteren Stadium waren auch schwerere Veränderungen zu bemerken.

Typhusbacillen liessen sich nur in einem einzigen Falle im Harne nachweisen, B. prodigiosus aber garnicht. Veränderungen waren auch nur in geringem Grade oder speziell in den Versuchen mit B. prodigiosus garnicht zu konstatieren.

Doch sind meine Versuche mit den letztgenannten Bakterien zu wenige, um bestimmtere Schlüsse zu erlauben.

Besonders muss ich weiter hervorheben, dass in den Versuchen mit den pathogenen Bakterien, welche Veränderungen in den Nieren verursacht hatten, das Vorhandensein der Bakterien im Harne sehr reichlich bei den späteren Stunden nach der Infektion ist und dass die Auscheidung derselben schneller in diesen Stadien, wo auch die Nieren schon schwerer alteriert sind, vorsichgeht.

Dieses Faktum, die Sterilität des Harnes die ersten Stunden nach der Infektion, als die Nieren noch normal waren, zusammengestellt mit dem in der Regel reichen Vorhandensein von Bakterien in den späteren Stunden, als die Veränderungen in den Nieren grösser waren, redet entschieden dafür, dass ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Erscheinungen existiert.

In den Experimenten mit B. coli tritt zwar dieser Unterschied zwischen der Bakterienelimination in den früheren und späteren Stunden nach der Infektion nicht so deutlich hervor wie bei den übrigen. Dieses kann vielleicht darauf beruhen, dass die Veränderungen die erste Stunde nach der Infektion mit dieser Bakterie schon ziemlich gross waren, so dass dabei ein so ausgeprägter Unterschied nicht bemerkt werden konnte, wie derjenige welchen ich nach Injektion anderer Bakterien zwischen den ersten Stunden und den späteren beobachtet habe.

In Übereinstimmung hiermit stehen die negativen Befunde bei den Versuchen mit B. typhi, dessen Virulenz so gering war, dass keine grösseren Veränderungen während der ersten Stunden entstanden. Ebenso waren in allen Experimenten mit den nicht oder wenigstens schwach pathogenen B. prodigiosus sowohl Harn als Harnkanälchen die ganze Zeit frei von dieser Bakterie.

Wenn die Niere dagegen auf irgend eine Art z. B. vorhergehende Infektion mit Staphylococcus aur. in pathologischer Hinsicht verändert war, so dass Blutungen entstanden waren, dann konnte auch der schwach virulente B. typhi $^1/_2$ St. nach der Infektion einige Male im Harne kulturell nachgewiesen werden.

Welche Antwort geben also schliesslich diese Untersuchungen auf die von mir aufgeworfene Frage?

In der Regel treten der Cirkulation injicierte Bakterien nur zufolge einer vorhergehenden, vasculären Alteration oder zufolge Epithelialverletzungen des Nierenparenchyms im Harne auf. Doch können zuweilen, in vereinzelten Ausnahmefällen Bakterien in dem Harne oder den Harnkanälchen angetroffen werden, trotzdem keine deutliche Veränderungen in den Nieren beobachtet wurden. Ob diese einzelnen Nieren wirklich als intakt zu betrachten sind, kann ich nicht sicher entscheiden, obwohl ich bis 40 Schnitten aus jeder Niere untersucht habe, denn nur durch Serien schnitte, was sich doch schwerlich für einer Niere und um so weniger für die grosse Anzahl Nieren, die bei meinen Versuchen untersucht werden mussten, durchführen lässt, könnte der Mangel an Veränderungen absolut sicher bewiesen werden. Die Möglichkeit das kleinere Epithelver änderungen auch bei diesen von mir als intakt bezeichneten Nieren vorkamen, ist deshalb nicht auszuschliessen. Im Gegenteil ist das Vorkommen solcher wahrscheinlich.

Eine physiologische Bakteriensekretion, in der Meinung wie Biedl u. Kraus u. a. annehmen, existiert also nicht, ebenso wenig wie eine schnellere und reichere Ausscheidung von weniger virulenten Bakterien, wie Sittman und besonders Pawlowsky als ihre Ansicht aussprechen. Im Gegenteil reden meine Experimente für eine schnellere Ausscheidung virulenterer Bakterien, gleichwie in Zusammenhang damit auch die grössere Menge der injicierten Bakterienkulturen die Schnelligheit dieser Ausscheidung zu befördern scheint.

Die Versuche mit den Tuschkörnern sind allzu wenige um bindende Schlussfolgerungen zu berechtigen. Doch zeigen auch meine mit denselben gemachten Experimente mit welcher Schwierigheit ein intaktes Nierenepithel zu passieren ist.

Jedenfalls muss als Regel festgehalten werden, dass die Bakterien nicht durch die intakten Nieren ausgeschieden werden.

2.

Bevor ich näher von meinen Untersuchungen, welche die Einwirkung gewisser Bakterientoxine auf die Nieren behandeln sollen, berichten werde, bitte ich der Frage erst einige allgemeinere Reflexionen eignen zu dürfen.

Die hauptsächliche Einwirkung üben die Bakterien, wie bekannt, teils durch ihre Stoffwechselprodukte aus, teils auch durch die in ihren Leibern vorkommenden Giftstoffe. Wie diese toxischen Stoffe einwirken, und inwiefern die hervorgerufenen pathologischen Veränderungen zu der, so zu sagen, gemeinsamen direkten lokalen Einwirkung der Bakterien und ihrer in loco gleichzeitig gebildeten Giftstoffe, oder zu der Fernwirkung der Bakterien zu beziehen sind, inwiefern wiederum die ausser dem Organismus gebildeten Bakterientoxine allein imstande wären pathologische Störungen hervorzurufen, sind ja Fragen von grossem allgemeinem pathologischem Intresse.

Da gerade die Nieren, als die wichtigsten secretorischen Organe des Körpers, oft bei Infektionskrankheiten afficiert werden, so ist mir eine experimentelle Untersuchung der Einwirkung verschiedener auch ausser dem Organismus vorher gebildeten bakteriellen Giftstoffe speciell auf die Nieren, geeignet erschienen, die angeführten Verhältnisse in gewissem Masse zu erklären.

Bei Diphteritis z. B. ist die Fernwirkung der Bakterien durch ihre Toxine besonders prägnant. Schon Fürbringer [1]) wies die Abwesenheit von Bakterien bei Diphteritis Nephrit nach. Roux et Yersin [2]) konnten durch Injektion von Diphteritistoxin Nephritis hervorrufen, ebenso Spronck, v. Heverden, von Kahlden [3]) Senator [4]) u. a. Mit den Toxinen übriger Bakterien sind

---

[1]) Fürbringer. Virchow. Archiv XCI. 1883.
[2]) Roux et Yersin. Annales de l'inst. Pasteur. 1888 et 1889.
[3]) v. Kahlden. Ziegl. Beiträge zur path. Anat. IX.
[4]) Senator. Deutsch. med. Wochenschr. 1895.

nicht ebenso beweisende Experimente gemacht worden, hauptsächlich weil die Schwierigkeit wirksames reines Toxin zu bereiten, grösser gewesen ist.

Zwar sind mehrere toxisch wirkende Substanze aus den verschiedenen Bakterienkulturen durch mehrere komplicierte Methoden bereitet, aber wirkliche unveränderte Stoffwechselprodukte der Bakterien sind sie meistens wohl nicht.

Von dem Umstande ausgehend, dass Experimente, die nicht nur das Studium der Einwirkung der Toxine sondern auch die Erklärung der eventuellen Verschiedenheit zwischen der lokalen Wirkung der Bakterien und ihrer gleichzeitig gebildeten Giftstoffe einerseits, und der Wirkung der vorhergebildeten Stoffwechselprodukte allein anderseits beabsichtigen, mit so unveränderten Toxinen als möglich gemacht werden müssen, habe ich bei meinen Untersuchungen darauf verzichtet, mittelst verschiedener mehr oder weniger, die wirkliche Natur der Toxine verändernden physikalischen und chemischen Methoden, Toxine herzustellen. Die geringe Kenntniss, die man von der eigentlichen Natur, Eigenschaften und Zusammensetzung der Toxine besitzt, veranlasst mich bei ihrer Darstellung so wenig komplicierte Methoden wie möglich anzuwenden. Deshalb habe ich, wie es meistens auch in den übrigen in diesem Tome publicierten Arbeiten der Fall ist, mich bei allen meinen Toxinversuchen damit begnügt, nur die Einwirkung der, mittelst Kitasatos Filtrum filtrierten Bakterienbouillonkulturen, auf die Niere zu prüfen; obwohl die durch frühere Untersuchungen oft konstatierte schwache Einwirkung solcher Filtrate im allgemeinen nicht sehr ermutigend war. Ein solches Filtrat enthält diese Toxine, wenigstens einen Teil derselben in *möglichst unverändertem Zustande*, solche wie sie von den Bakterien selbst ausgeschieden werden und möglichst frei von anderen störenden Bestandteilen. Indessen ist es durchaus nicht gesagt, dass diese Bouillonfiltrate toxische Stoffe von ganz derselben Art, wie die von den Bakterien innerhalb des Organismus producierten, enthalten, aber anderseits sind sie im Gegensatz zu einem, direkt aus dem Blute infektierter Tiere filtrierten Serum, frei von den wenigstens teilweise giftigen Stoffwechselprodukten des Organismus selbst.

Versuche mit Pneumokokkenfiltrat.

Die Einwirkung des Pneumokokken-Toxins auf die Nieren, ist ziemlich wenig studiert worden. Die Untersuchungen Wolfs [1]) Levy et Steinmetz [2]) und anderer scheinen anzugeben, dass die löslichen Stoffwechselprodukte der Pneumokokken ausserordentlich wenig, wenn überhaupt pathogen für Tierorganismen sind. Trotz Injektion von grossen Mengen Bouillon-Filtrat, haben sie keine nennenswerten Krankheitssymptome hervorbringen können. Im Gegensatz zu ihnen ist es in neuester Zeit Carnot et Fournier [3]) gelungen ein besonderes auf das Herz und auf die Muskulatur kräftig wirkendes Pneumokokkentoxin aus den löslichen Stoffwechselprodukten zu bereiten. Die Einwirkung der Pneumokokkentoxine auf die Nieren ist neulich Gegenstand für Untersuchungen von Cesaris-Demel [4]) gewesen. Dieser fand nach einer Injektion von mehreren Kubikcentimetern Bouillonfiltrat mehrere Veränderungen. Er konnte anfangs die Thatsache konstatieren, dass Versuchstiere nach der Einspritzung von Pneumokokken-Toxin, sowohl Filtrat als durch Alkohol ausgefällten Toxin an Gewicht abzunehmen begannen, und in weit fortgeschrittener Kakexi starben. Der hauptsächliche Befund in den Nieren und in der Milz war bei ihren Versuchen reichliche Pigmentablagerungen, speciell im Epithel des Tub. contorti. Cesaris-Demel meint, dass dieses Pigment aus dem in den Nierenzellen zerteilten Hämoglobin stammt.

Bei einigen vorbereitenden Untersuchungen [5]) mit Pneumococcusfiltraten habe ich gefunden, dass die Nieren oft nach Injektion mit diesem Filtrate afficiert werden. Meine hier veröffentlichten Untersuchungen über die Einwirkung des Pneumokokken-Toxins auf die Nieren habe ich in folgender, ein wenig von meinen früheren abweichenden Weise, geordnet.

In Analogie mit diesen habe ich Filtrate gebraucht, die von Kulturen verschiedenen Alters, von 1 Tage bis auf 5 Mon. hergestammt haben, und sind diese Filtrate in der Regel dieselben, die vom Herrn Professor Homén gebraucht worden sind, und die in d. Aufsatz I in diesem Tome beschrieben sind.

---

[1]) Wolf. Centr. Bl. f. Bakt. u. Parasit. 1896.
[2]) Levy et Steinmetz. Arch. f. exp. Path. 1896.
[3]) Carnot et Fournier. Ach. d. med. exper. 1900.
[4]) Cesaris-Demel. Zieglers Beiträge z. path. Anat. XXI.
[5]) Streng. Duodecim 1902.

Die Injektion der Filtrate geschah in der Regel intravenös, natürlich alle aseptische und antiseptische Vorsichtsmassregeln folgend, ebenso wie die Injektion von Bakterienkulturen bei den in der ersten Hälfte dieses Artikels genannten Experimenten. Wenigstens 3 Tiere wurden gleichzeitig infektiert. Eines der drei Versuchstiere wurde nach 3 Tagen, das andere nach einer Woche getötet, während das dritte Tier in der Regel so lange leben durfte bis es spontan starb.

Die Obduktion wurde unmittelbar nach dem Tode ausgeführt; alle Organe und das Blut wurden bakteriologisch untersucht. Die Nieren wurden unmittelbar nach dem Tode in Alkohol, 4 % Formalin, Sublimat, und in van Gehuchtens Lösung gehärtet. Nach Paraffineinbettung wurden die Schnitte gefärbt nach van Giesons Methode, mit Lithion-carmin & Gram-Weigert, nach Foas [1]) Pigmentfärbungsmethode und Heidenhains Eisenhämatoxylinmethode. Die Flemming Präparate wurden mit Saffranin gefärbt; auch Sauers [2]) Methode kam immer zur Anwendung.

Ausser den drei früher von mir publicierten [3]) Serien bei welchen Harn leider nicht immer auf Albumin geprüft wurde, verfüge ich über 7 Serien Versuchen, wie es aus den folgenden Berichten hervorgeht. Bei allen 21 Tieren wurde vor dem Anfang des Versuches die Temperatur und das Gewicht gemessen und der Harn auf Albumin geprüft.

Serie I.

Intravenöse Injektion von $2\,^1/_2$ cm^3 durch Kitasatos Filtrum filtrierte Bouillonkultur von einem Alter von 5 Monaten. Der Pnemococcus war so virulent, dass 1 cm^3 von einer 24 Stunden alten Bouillonkultur, binnen 24 Stunden ein mittelgrosses Kaninchen tötete.

I. Gewicht 1,350 Gr. Temp. 39,0° C. am Morgen. Die Injektion um 12,15 n. M. Temp. 40,0° C. am Abend; später hielt sich die Temperatur normal, bis das Kaninchen 3 Tage darauf getötet wurde. Das Gewicht war dann bis auf 1,275 Gr. gesunken. Bei der Obduktion wurden die Organe steril befunden. Übrigens Blutfülle in allen inneren Organen zu bemerken, besonders in den Nieren. Bei mikro-

[1]) Foa, Giornale della R. Accademia di medicina di Torino 1889.
[2]) Sauer, loc. cit.
[3]) Streng, loc. cit.

skopischer Untersuchung der Nieren zeigten sich dieselbe ziemlich reichlich blutgefüllt. Grössere Blutungen kamen doch nicht vor. In einem Teil der grösseren Ausfuhrkanäle, ebenso wie in den Kapselräumen im Glomeruli wurden hyaline Massen gefunden. In der r. Niere, die übrigens mehr blutgefüllt ist, kommt ein solches Exsudat in reichlicherer Menge vor. In einem Teil der grossen Ausfuhrkanäle, ist in dieser Niere das Lumen des Kanals mit Massen von Leukocyten und roten Blutkörperchen (Fig. 14) gefüllt. In derselben Niere konnte eine ziemlich reichliche Fettdegeneration in dem Pyramidalteile der Niere nachgewiesen werden, ebenso, obgleich in geringerem Grade im Corticalsubstanze. In der l. Niere sieht man nur unbedeutende osmierte Körnchen in den Glomerulikapillarwänden. Pigment im Sinne Cesaris-Demels konnte weder in der rechten noch in der linken Niere nachgewiesen werden. Diffuse kleinzellige Infiltration nachweisbar in dem Grenzgebiete zwischen Pyramidal-und Cortical-Teile der Niere. Der Harn enthielt Albumin.

II. Gewicht 1,275 Gr. Temp. 38,8° C. am Morgen. Inj. um 12,15 Uhr. n. M. Temp. am Abend 40,9° C. Die folgenden Tage hielt sich die Temperatur gleichmässig, stieg höchstens bis 39,6° C. Das Gewicht des Tieres nahm dermassen ab, dass dasselbe als es 7 Tage später getötet wurde 1,050 Gr. wog. Die Obduktion wurde unmittelbar nach dem Tode vorgenommen. In den inneren Organen nichts zu bemerken. Kulturen sowohl aus dem Blute als aus dem Peritoneum und den inneren Organen steril. Bei histologischer Untersuchung der Nieren, wurde die l. Niere mit ziemlich normaler Blutfülle befunden. In einigen wenigen Ausfuhrkanälen ebensolche homogene hyaline Cylinder wie beim Versuche I jedoch in bedeutend geringerer Zahl. Keine Fettdegeneration. Keine reichlichere Pigmentablagerung. Etwas angeschwollen schienen die Kerne stellenweise im Glomerulikapselepithel. Die Kapselräume leer. Die r. Niere vollkommen normal. Der Harn Albuminfrei.

III. Gewicht 1,650 Gr. Temp. kurz von der Injektion 38,9° C. Am Abend desselben Tages stieg die Temperatur bis auf 40,5° C. Später fiel dieselbe wieder bis auf das Normale, und hielt sich normal bis das Kaninchen 5 Wochen darauf spontan starb. Das Gewicht des Kaninchens nahm während dieser Zeit 550 Gr. ab, so dass es bei seinem Tode nur 1,100 Gr. wog. Das Kaninchen starb am Morgen und die Obduktion wurde unmittelbar darauf vorgenommen. Unbedeutende Injektion vom Peritoneum. Der Darminhalt normal. Die Kulturen aus den inneren Organen und Blut steril. Bei mikroskopischer Untersuchung der Nieren fand man, dass sie ziemlich reichlich Pigment enthielten, besonders im Tub. contorti, aber nicht in Tub. recti. Sonst waren die Nieren normal. Der Harn Albuminfrei.

Serie II.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Bouillonfiltrat aus einer einen Tag alten Pneumokokkenkultur deren Virulenz so gross war, dass 1 cm^3 davon ein Kaninchen binnen 24 Stunden tötete.

IV. Gewicht 1,200 Gr. Temp. 39,0° C. vor der Injektion. Einige Stunden später war die Temperatur noch normal. Das Tier wurde 3 Tage nach der Infektion getötet. Das Gewicht dann unverändert. Die Obduktion wurde unmittelbar nach dem Tode ausgeführt. Alles erwies sich normal. Die Kulturen steril. Der Harn frei von Albumin. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren erwiesen

sich dieselben normal, ausser dass in der linken Niere in Corticalis an einer Stelle eine kleinere Blutung beobachtet wurde.

V. Gewicht 1,500 Gr. Temp. 38,9° C. vor der Infektion. Einige Stunden später stieg die Temperatur bis auf 40° C. Die folgenden Tage hielt sich die Temperatur um 39° herum, und das Gewicht verblieb constant. Das Tier wurde nach 7 Tagen getötet und alle Organe erwiesen sich mikroskopisch normal. Die Kulturen steril. Der Harn frei von Albumin. Die histologische Untersuchung der Nieren ergab in jeder Hinsicht im normales Resultat.

VI. Gewicht 1,475 Gr. Temp. 39,0° C. kurz vor der Injektion. Einige Stunden später war die Temperatur 40,1° C. Später hielt sich die Temperatur 3 1/2 Wochen lang normal und das Gewicht stieg wärend dieser Zeit bis 1,500 Gr. Am 27:ten Tage stieg die Temperatur plötzlich bis 41,1° C. und am folgenden Tage starb das Tier. Die Obduktion ergab Pneumonie und Hyperämie in den Nieren. Kulturell wuchs ein kleiner, für Kaninchen äusserst pathogener Bacillus auf, der von Prof. Homén im ersten Teil dieser Arbeit, s. 67, näher beschrieben ist.

Serie III.

Intravenöse Injektion von 2 1/2 cm³ Filtrat einer eine Woche alter Bouillonkultur von einer Pneumococcus derselben Virulenz wie die in der vorigen Serie angewandten.

VII. Gewicht 1,150 Gr. Temp. 38,8° C. kurz vor der Injektion. Einige Stunden später stieg die Temperatur bis 40,5° C. Am folgenden Tage sank die Temperatur wieder und hielt sich normal bis das Tier drei Tage später getötet wurde. Das Gewicht betrug dann 1,100 Gr. Die Obduktion wurde unmittelbar darauf ausgeführt, wobei eine Menge blutiger Flüssigkeit in der rechten Pleurahöhle konstatiert werden konnte. Die Kulturen steril. Sonst nichts zu bemerken. Die histologische Untersuchung der Nieren zeigt dieselben ziemlich normal. Keine Fettdegeneration. An einer Stelle in der l. Niere eine geringe Blutung, die teilweise zerfallen ist. Kleinzellige Infiltration um diese Blutung herum. Die rechte Niere scheint normal.

VIII. Gewicht 1,325 Gr. Temp. 39,1° C. kurz vor der Injektion. Einige Stunden später Temp. 39,9° C. Nach 3 Tagen wurde die Injektion wiederholt, wobei die Temperatur, die sich die ganze Zeit normal gehalten hatte bis 40,1° C. stieg, um später zu dem Normalen zurückzugehn. Eine Woche nach der ersten Injektion wurde das Tier getötet. Sein Gewicht war dann bis 1,200 Gr. hinabgesunken. Die letzten Tage hatte das Tier Diarrhoe. Die Obduktion wurde unmittelbar nach dem Tode ausgeführt. Die Kulturen aus allen inneren Organen und aus dem Blute steril. Bei der Obduktion erschien alles normal. Der Harn enthielt nicht Albumin. Die histologische Untersuchung der Nieren zeigte, dass in beiden Nieren, sowohl in den Harnkanälchen, als auch in den Kapselräumen sich ein homogenes nicht körniges Exudat befand, dass das Glomerulikapselepithel stellenweise zugeschwollen war; besonders im Epithel der Tub. contorti aber auch der Tub. recti wurde eine ziemlich reichliche Fettdegeneration bemerkt. Weder Blutungen in die Harnkanälchen hinein noch Blutkörperchen in den Glomerulikapselräumen konnten nachgewiesen werden. Keine nennenswerten Pigmentablagerungen in den Nieren. Keine Kleinzelleninfiltration.

IX. Gewicht 1,500 Gram. Temp. kurz vor der Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 38,$_9{}^0$ C. Einige Stunden später war die Temp. 39,$_6{}^0$ C. Die Temp. hielt sich dann unter 40^0 C. die ganze Zeit die das Tier lebte, trotz einer wiederholten Toxininjektion am 4. Tage. 15 Tage nach der ersten Injektion stieg die Temp. des Tieres doch bis 40,$_5{}^0$ C. Am 16 Tage starb das Tier. Sein Gewicht, das bis 1,650 Gram gestiegen war, sank am folgenden Tage bis 1,500 d. h. bis zum ursprüngl. Gew. Bei der unmittelbar darauf ausgeführten Obduktion erwiesen sich die Nieren hyperämisch, das Peritoneum etwas injiciert, und die Lungen stark blutgefüllt. Aus dem Blute und aus der Leber wuchs dasselbe kleine Stäbchen wie im Versuche VI hervor. Der Harn albuminhaltig. Die histologishe Untersuchung der Niere ergab eine typische Glomerulonephritis.

Serie IV.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Bouillonfiltrat von ung. 2 Mon. alter Pneumokokkenkultur. Die Virulenz der Pneumokokke war ung. dieselbe, wie bei der vorhergehenden Serie.

X. Gewicht 1,525 Gram. Temp. kurz vor d. Injektion 39,$_9{}^0$ C. Einige Stunden später 40,$_8{}^0$ C. Am folgenden Tage war die Temp. schon normal, und hielt sich so bis das Tier getötet wurde; sein Gewicht war dann 1,450 Gram. Bei der Obduktion wurde ziemlich starke Blutfülle in den inneren Organen konstatiert; sonst nichts bemerkenswertes. Der Harn albuminfrei. Die Kulturen steril. Die histologische Untersuchung der Nieren zeigte in beiden eine schwache Fettdegeneration in sowohl Glomeruli als Tubuli recti u. contorti. Das Nierenparenchym scheint etwas reicher an diffus vorkommenden Kleinzellen zu sein. Keine herdweise vorkommenden Kleinzelleninfiltrationen. Keine Blutungen. In einigen Epithelzellen der Glomeruli konnte man trübe Schwellung bemerken. Sonst nichts nennenswertes.

XI. Gewicht 1,325 Gram. Temp. kurz vor der Infektion 39^0 C. Einige Stunden danach 40,$_9{}^0$ C. Am folgenden Tage war die Temp. normal und hielt sich so bis das Tier 7 Tage nach der Injektion getötet wurde. Das Gewicht war dann 1,350 Gram. Die Obduktion wurde unmittelbar nach dem Tode ausgeführt und alles erwies sich normal. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. Die histologische Untersuchung der Nieren zeigt nichts abnormes, ausser dass auch in diesen Nieren vielleicht eine diffuse Vermehrung der Kleinzellen im Nierenparenchym sich zeigte.

XII. Gewicht 1,600 Gram. Temp. kurz vor dem Beginn des Experimentes 38,$_8{}^0$ C. Einige Stunden später 39,$_9{}^0$ C. Später hielt sich die Temp. normal, bis das Tier 1 Mon. darauf spontan starb. Sein Gewicht, welches die ersten Tage zu steigen schien, — das Tier wog am fünften Tage nach der Injektion 1,700 Gram. fing dann konstant an zu fallen, so dass es bei seinen Tode nur 1,000 Gram. wog. Die Obduktion wurde unmittelbar darauf ausgeführt, und eine starke Atrofi, beinahe aller Organe, wurde dann observiert. Auch die Nieren und speciell die Milz waren atrophisch. Sonst nichts zu bemerken. Die Kulturen steril und der Harn albuminfrei. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren wurde mit der von

Foa [1]) angegebenen Pigmentfärbungsmethode ziemlich reichlich Pigment in sowohl den Zellen als der Tubuli auch in den Glomeruli [2]) observiert. Eine geringe Fettdegeneration konnte auch hier nachgewiesen werden. Keine Blutungen und keine kleinzellige Infiltration. Keine nennenswerthe parenchymatöse Degeneration.

Serie V.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Bouillonfiltrat von einer 3 Mon. alten Pneumokokkenkultur. Die Virulenz der Pneumokokken war ung. dieselbe wie bei dem vorhergehenden Experimente.

XIII. Gewicht 1,500 Gram. Temp. 38,8° C kurz vor dem Beginn des Experimentes. Einige Stunden später war die Temp. 39,8° C. Dann hielt sich die Temp. normal bis das Tier drei Tage darauf getötet wurde. Das Gewicht dann 1,300 Gram. Die Obduktion wurde unmittelbar darauf ausgeführt. Hyperämie, sonst nichts zu bemerken. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. Die histologische Untersuchung der Nieren zeigte eine schwache trübe Schwellung, speciell im Glomeruli-kapselepithel, sonst scheinen die Nieren normal zu sein.

XIV. Gewicht 1,250 Gram. Temp. kurz vor dem Beginn des Experiments 38,9° C. Einige Stunden später 38,8° C. Die folgenden Tage war die Temp. des Tieres normal bis es 2 Wochen nach der Infektion spontan starb. Das Gewicht desselben war bis auf 750 Gram. gesunken. Bei der Obduktion erwies sich das Tier stark abgemagert. Die inneren Organe, sowohl die Nieren als auch die Milz verkleinert. Die Kulturen steril. Der Harn enthält Spuren von Albumin. Die histologische Untersuchung ergiebt ziemlich reichlich sowohl Fettdegeneration als Pigmentinfiltration in die Zellen der Tubuli contorti und recti. Parenchymatöse Degeneration vom Epithel sowohl in den Tubuli als in der Kapsel. Auch hier sieht man eine diffuse Vermehrung von Kleinzellen im Parenchym der Niere.

XV. Gewicht 1,300 Gram. Temp. 38,8° C vor der Injektion. 39,6° C einige Stunden danach. Das Tier starb ohne Temperatur steigerung 4 Wochen später. Sowohl die Gewichtsverhältnisse wie auch die Beschaffenheit der Nieren analog dem vorhergehenden Experimente. Das Tier wog bei ihrem Tode 850 Gram.

Serie VI u. VII.

Intravenöse Injektion von dem Filtrat 2 u. 4 Wochen alter Pneumokokkenkultur. Die Virulenz des Pneumococcus ebenso gross wie in der vorhergehenden Serie. Beide Serien ergaben ung. dasselbe Resultat, wie die 2 letztgenannten Serien. Um unnütze Wiederholungen zu vermeiden, werden die Protokolle dieser zwei Serien nicht angeführt.

---

[1]) Foa: Loc. cit.

[2]) Pigment wurde niemals von Cesaris-Demel im Glomeruli gesehen.

Vergleicht man diese Versuche, so findet man, dass von ein und zwanzig Kaninchen, die mit Filtrat von Bouillonkulturen von Pneumococcus behandelt worden sind, 18 eine geringe Temperatursteigerung nach der Injektion aufweisen. Es ist mir nach der Injektion von nur $2\,^1/_2$ cm^3 steriler Bouillon nur ein Mal eine vorübergehende Temperatursteigerung hervorzurufen gelungen. Krehl [1]) meint allerdings, dass gewöhnliche sterile Bouillon eine solche Steigerung hervorrufen könnte; mit so kleinen Mengen wie $2\,^1/_2$ cm^3 ist es ihm doch nicht gelungen eine solche hervorzurufen, weshalb somit diese kleine Temperatursteigerung, im Gegesatz zu dem obengenannten Resultate Levy-Steinmetz, beweisen müsste, dass der Pneumococcus in der Bouillon lösliche toxische Bestandteile ausscheidet, wenn auch in geringer Menge. Von den Tieren die nach der Infektion am Leben gelassen wurden, sind alle 8 spontan gestorben; nur 2 starben zufolge einer interkurrenten Infektion. Die übrigen starben unter allen Anzeichen einer progressiven Kakexi, auch dieses ein Zeichen davon, dass die Pneumokokkenbouillon lösliche toxische Bestandteile enthält.

Betrachtet man die Resultate der histologischen Untersuchungen, findet man, dass von 21 Fällen die Nieren nur bei drei Versuchstieren vollkommen normal waren. Nieren normal bis auf ziemlich reichliche Pigmentablagerung zeigte der Versuch III; ausser reichlicher Pigmentablagerung eine schwache Fettdegeneration in den Versuchen XII, XX und XXI; ausser Pigment und Fettdegeneration sieht man in den Versuchen XIV, XV u. XVIII stellenweise auch eine ganz schwache trübe Schwellung im Kapselepithel und im Epithel der Tubuli. Also im Ganzen in 10 Fällen normale Nieren, oder Nieren, wo nur eine unbedeutende Fettdegeneration, Pigmentablagerung im Parenchym und stellenweise eine ganz schwache trübe Schwellung bemerkbar war.

Von den übrigen 11 Fällen scheide ich 2 ab, VI und IX, in welchen eine secundäre Infektion das Experiment trübte. Also bleiben 9 Fälle von 21, wo mehr ausgeprägte Veränderungen beobachtet werden könnten. So zeigt der Fall I eine ziemlich intensive acute Nephritis, ohne dass eine andere Ursache als das eingespritzte Toxin nachgewiesen werden könnte. Keine herdweise kleinzellige Infiltration konnte nachgewiesen werden. Der Fall IV zeigt einige geringe Blutungen, sonst waren die Nieren bei diesem normal; so auch der Fall VII, doch merkt man eine schwache Kleinzelleninfiltration um die Blutungen herum. Der Fall VIII zeigte eine schwache nephritische Reizung ohne Blutungen mit parenchymatöser Degeneration und Exsudat in den Kapselräumen und in den Harnkanälchen. Der Fall X ist von ung. derselben Beschaf-

[1]) Krehl: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895.

fenheit, doch existiert kein nennenswertes Exudat in den Harnwegen aber wohl eine diffuse Vermehrung der Kleinzellen. XIII zeigt auch eine schwache trübe Schwellung, so auch XVI, XVII u. XIX, in welchen ausserdem eine diffuse Vermehrung der Kleinzellen im Parenchym der Niere sichtbar ist.

Bei allen diesen 21 Tieren existierte somit eine schwache trübe Schwellung, mit diffuser Vermehrung der Kleinzellen verbunden, in nur 8 Fällen; in zwei Fällen geringe Blutungen ohne nennenswerte parenchymatöse Degeneration und nur in einem eizigen Falle eine acute hämorragische Nephritis, nämlich im Falle I. Dass eine ausgeprägte Nephritis somit nur ausnahmsweise mit einem Pneumokokkenfiltrat zustande gebracht werden kann, will ich besonders hervorheben, dass aber eine geringe trübe Schwellung des Nierenparenchyms nicht so selten vorkommt, geht auch aus diesen Experimenten hervor.

Bei einem Vergleich zwischen den oben beschriebenen durch Filtrate und den durch Pneumokokkenkulturen hervorgerufenen Veränderungen findet man, dass die von der Pneumococcuskultur selbst hervorgerufene Nephritis, wie sie z. B. bei Faulhaber [1]) Nauwerck [2]) Mircoli [3]) und anderen beschrieben ist, diesen erstgenannten gleicht. Das, was im allgemeinen bei diesen durch Filtrat hervorgerufenen nephritishen Reizungen frappiert, ist ihr diffuser Charakter. Speciell mag hier die diffuse kleinzellige Infiltration hervorgehoben werden, so auch die diffuse Fettdegeneration. Die bei einer bakteriellen Infektion hervorgerufene acute Pneumokokkennephritis zeichnet sich dagegen, wie Faulhaber hervorhebt, speciell „durch die interstitielle, kleinzellige Infiltration des Labyrinths mit ausgesprochener herdweiser Anordnung um Kuänel und Gefässe aus".

Als Schlussergebniss dieser Experimente möchte ich folgendes hervorheben:

Ein Bouillonfiltrat von Pneumococcus kann in Ausnahmsfällen, in einer Menge von 2 $^1/_2$ cm^3 intravenös eingespritzt, eine diffuse parenchymatöse hämorragische Nephritis hervorrufen, auch eine diffuse nicht hämorragische Nephritis kommt nur ausnahmsweise [4]) vor; am häufigsten bleiben die Nieren nach einer solchen Injektion intakt.

Hierbei scheint das Alter der Kultur eine relativ unbedeutende Rolle zu spielen, welches vielleicht teilweise darauf beruht, dass die Pneumokokken so rasch, schon nach einigen Tagen in der Bouillon aussterben und somit keine progressive

[1]) Faulhaber: Zieglers Beiträge zur path. Anat. Bd X.
[2]) Nauwerck: Zieglers Beiträge zur path. Anat. Bd I.
[3]) Mircoli: Zieglers Beiträge zur path. Anat. Bd IV.
[4]) Diese Observation hat ja in der klinischen Erfahrung seine Bestätigung. Die Fälle, wo Pneumonie mit wirklichen Nephriten verbunden sind, sind ja sehr vereinzelt.

Vermehrung der Toxinmenge in derselben verursachen. Wenn von meinen Filtraten eins wirksamer war als die anderen, so waren es die älteren, vielleicht darauf beruhend, dass die Giftstoffe der Bakterien besser ausgelaugt wurden.

Eine Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 von dem Filtrat der 2—5 Monate alten Kulturen wirkt, wenn die Tiere am Leben gelassen werden, eine hochgradige Kakexi, die mit dem Tode der Tiere endigt. Dabei scheinen die Nieren normal sein, ausser dass im Parenchym mehr Pigment als gewöhnlich existiert. Hiervon näher in dem letzten Artikel in diesem Tome.

Versuche mit Staphylococcusfiltrat.

Die Einwirkung der Filtrate von Staphylococcus aureus ist etwas mehr als die der Pneumokokkenfiltrate studiert worden. Schon Bonome [1]) wies auf die Möglichkeit hin, dass die Injektion von Staphylokkenfiltrat toxisch sein konnte. Rodet und Courmont [2]) fanden dagegen dass die Filtrate eine sehr geringe Giftigkeit besassen, weil durch das Filtrieren zahlreiche Substanzen zurückgehalten werden, dass man aber eine kronische Intoxikation mit denselben herbeiführen kann. Doch fanden sie auch, besonders nach Injektion mit den durch Alkohol fällbaren Substanzen, sowohl Degeneration als inflammatorische Veränderungen in den Nieren vor. Wolf [3]) fand nach Injektion von Staphylokokkenfiltraten Peritonitis und in den Nieren eine schwache trübe Schwellung, Nannotti [4]) fand die subcutanen Injektionen wirksamer als die intravenösen. Horse [5]) fand nach wiederholten Injektionen von 3 Wochen alten Staphylococcusfiltraten in den Kaninchennieren histologisch eine Vermehrung der Bindegewebe und Degeneration des Epithels der Tubuli. Steinhaus [6]) glaubt, dass sterilisierte Staphylococcuskulturen Eiterung hervorrufen können. Parascandolo [7]), der Filtrate von zuckerhaltigen Bouillonkulturen von Staphylococcus benutzte, fand dieselben sehr toxisch. Lepine et Lyonnet [8]) halten die Staphylococcusfiltrate für ungiftig. Mosny et Marcano [9]) fanden, dass diese Filtrate die Versuchstiere töten

[1]) Bonome: La Riforma 1891.
[2]) Rodet et Courmont: Revue de medicine 1893.
[3]) Wolf: loc. cit.
[4]) Nannotti: Annales de Micrographie 1892.
[5]) Horse: The Journ. of exp. Med. 1896.
[6]) Steinhaus: Centrbl. f. Bakt. 1890.
[7]) Parascandolo: Arch. de med. exp. et d'anat. path. 1896.
[8]) Lepine et Lyonnet: Lyon. med. 1898.
[9]) Mosny et Marcano: La semaine med. 1894.

und konnten bei Obduktion Peritonitis, Enteritis und von Bact. coli verursachte Abscesse finden. Im Zusammenhang mit seinen Untersuchungen über das Pneumokokkentoxin und die durch dasselbe hervorgerufenen marantischen Zustände konstatirte Cesaris-Demel [1]) dieselben Fenomene auch nach der Injektion mit Staphylococcusfiltrat. Gleichzeitig fand er in den Nieren der in dieser Kakexi gestorbenen Tiere ebensolche Veränderungen wie bei diesen, nämlich hauptsächlich reichliche Ablagerung von Pigment im Epithel der Tubuli contorti.

Gleichzeitig mit meinen übrigen Untersuchungen habe ich auch mit dem Staphylokokkentoxin einige Versuche gemacht. Von denselben allgemeinen Gesichtspunkten ausgehend, die im vorhergehenden Kapitel hervorgehoben worden sind, habe ich als das zweckmässigste auch bei diesen Experimenten angesehen, die Einwirkung von Filtraten von Staphylokokkenbouillonkulturen verschiedenen Alters zu prüfen. So ist 1 Woch. 2 Woche. 3 Woche. 2 Mon. 3 Mon. und 6 Mon. alte Staphylokokkenbouillon angewandt worden. Es wurde natürlich jedesmal, wie auch bei den Versuchen mit Pneumococcusfiltraten untersucht, ob diese Filtrate frei von Bakterien waren.

Sonst machte ich meine Experimente in nächster Analogie mit meinen Versuchen mit Pneumokokkenfiltraten. Mit Beachtung aller aseptischen und antiseptischen Vorsichtsmaassregeln wurde $2\,^1/_2$ cm^3 Filtrat intravenös in jedes Versuchstier injiciert, in je drei Tiere immer Filtrat von demselben Rörchen. Damit die Versuche besser mit einander verglichen werden könnten, wurden die Filtrate im allgemeinen so dargestellt, dass dieselbe Staphylococcuskultur in mehrere Kolben ausgesäet wurde. Die Kolben liess ich dann vor der Filtration im selben Thermostat stehen. Nur die Zeit, während welcher die Bakterien wachsen durften, variierte. Die Virulenz der Staphylococcuskultur war ung. solche, das 1 cm^3 in einem Tage ein mittelgrosses Kaninchen tötete. Auch bei diesen Versuchen wurde immer der Harn auf Albumin geprüft bevor das Thier zum Experiment acceptiert wurde.

Serie I.

Das Filtrat stammt aus einer 1 Woche alten Bouillonkultur von Staph. aur.

1. Gewicht 1,000 Gram. Temp. 38,8° C kurz von der Injektion. Einige Stunden später war die Temp. 37,9° C. Am folgenden Tage starb das Tier. Bei der Obduktion fand man speciell die Lungen blutgefüllt, und aus den Kulturen wuchs ein Bacillus hervor.

[1]) Cecaris-Demel: loc. cit.

2. Gewicht 950 Gram. Temperatur 38,9° C kurz vor der Injektion. Einige Stunden später die Temp. 39,4° C. Später hielt sich die Temp. normal, bis das Tier 7 Tage darauf getötet wurde. Das Gewicht war dann bis 750 Gram gesunken. Bei der Obduktion konnte nichts abnormes konstatiert werden. Die Kulturen steril. Der Harn albuminhaltig. Die histologische Untersuchung der Nieren ergab in beiden Nieren keine grösseren Veränderungen, möglicherweise eine etwas vermehrte diffuse kleinzellige Infiltration, aber keine Fettdegeneration, auch keine abnorme Pigmentablagerung.

3. Gewicht 1,275 Gram. Temp. 39,1° C kurz vor der Injektion. Einige Stunden später 39,5° C. Die Temp. hielt sich dann normal, bis das Tier 2 Wochen darauf spontan starb, ohne dass bei der Obduktion irgendwelche makroskopisch sichtbare Todesursache nachgewiesen werden konnte. Das Gewicht war dann 1,200 Gram. Der Harn albuminhaltig. Die Kulturen steril. Die Nieren etwas vergrössert. Stellenweise eine schwache trübe Schwellung und Fettdegeneration besonders im Epithel der Glomerulikapsel. Etwas vermehrte diffuse Kleinzelleninfiltration. Keine nennenswerte Pigmentablagerung. Keine Blutungen und keine Zellenabstossung.

Serie II.

Das Filtrat stammt von einer 2 Wochen alten Bouillonkultur von Staph. aureus.

4 u. 5 starben zufolge einer interkurrenten Infektion mit einem kleinen kurzen Stäbchenbacillus, demselben, der von Prof. Homén näher beschrieben worden ist.

6. Gewicht 1,500 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 39,1° C. Einige St. später 40,1° C. Das Gewicht und die Temp. während der folgenden Zeit normal und unverändert, bis das Tier 2 1/2 Mon. nach der Infektion nicht mehr der Observation unterworfen wurde.

Serie III.

Das Filtrat stammt von einer 3 Wochen alten Kultur von Staph. aur.

7. Gewicht 1,400 Gram. Temp. 38,8° C kurz vor der Injektion. Einige St. später war die Temp. 40,2° C. Die Temp. am folgenden Tage normal. 3 Tage darauf wurde das Tier getötet; sein Gewicht war dann 1,200 Gram. Harn albuminfrei. Bei der Obduktion nichts abnormes; die Kulturen steril. Histologisch ergab sich eine diffuse Vermehrung der Kleinzellen im Nierenparenchym. Sonst alles normal.

8. Gewicht 1,050 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 38,9° C. Einige St. später 38,9° C. Die folgenden Tage war die Temp. normal, bis das Tier am 7:ten Tage danach getötet wurde. Sein Gewicht war dann 900 Gram. Der Harn albuminfrei. Die Kulturen steril. In den Nieren sieht man etwas vermehrte Kleinzellen, speciell um die Blutgefässe und Glomeruli herum. Sonst nichts zu bemerken.

9. Gewicht 1,200 Gram. Temp. 39,1° C kurz vor der Injektion. Einige Stunden später 39,9° C. Dann hielt sich die Temp. normal, bis das Tier 2 1/2 Wochen

nach der Injektion starb. Sein Gewicht war dann bis 850 Gram. gesunken. Bei der Obduktion, die 3 St. nach dem Tode ausgeführt wurde, konnten keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen beobachtet werden. Die Kulturen steril. Die Nieren zeigten etwas reichlicher Pigment als gewöhnlich. Zugleich konnte eine ziemlich reichliche Fettdegeneration observiert werden. Sonst waren die Nieren normal.

Serie IV.

Das Filtrat stammt von einer 2 Mon. alten Staphylokokkenkultur.

10. Gewicht 1,200 Gram. Temp. 39,0° C einige Minuten vor der Injektion. Einige St. später 39,2° C. Gew. u. Temp. hielten sich ziemlich unverändert, bis das Tier am 4:ten Tage getötet wurde. Das Gewicht dann 1,100 Gram. Bei der Obduktion Blutfülle in den inneren Organen. Sonst nichts zu bemerken. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren erwiesen sich diese normal.

11. Gewicht 1,100 Gram. Temp. 38,9° C vor der Injektion, 39,8° C nach derselben. Später die Temp. wieder normal, bis das Tier eine Woche darauf getötet wurde. Das Gewicht dann 1,100 Gram. Bei der Obduktion schienen die Nieren etwas vergrössert zu sein. Sonst nichts bemerkenswertes. Die Kulturen steril. Im Harn Spuren von Albumin. Die Nieren zeigen bei der histologischen Untersuchung eine diffuse kleinzellige Infiltration, (Fig. 16) und hier und dort eine trübe Schwellung des Epithels in Tubuli contorti und in den Glomerulikapseln. Schwache Fettdegeneration. Normaler Pigmentgehalt.

12. Gewicht 1,325 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 38° C. Einige St. später 39,3° C. Dann hielt sich die Temp. ziemlich normal, bis das Tier 1 Mon. darauf starb. Sein Gewicht dann 750 Gram. Bei der Obduktion nur extreme Abmagerung zu observieren. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. In den Nieren das interstitielle Bindegewebe etwas vermehrt und eine diffuse Kleinzelleninfiltration in dem Nierenparenchym. Etwas mehr Pigment als gewöhnlich. Ein wenig diffuse Degeneration der Zellen.

Serie V.

Das Filtrat stammt von einer 3 Mon. alten Kultur von Staph. aureus.

13. Gewicht 1,250 Gram. Temp. 38,9° C vor der Injektion. Einige St. später 39,9° C. Während der folgenden Zeit hielt sich die Temp. normal, bis das Tier 18 Tage nach der Injektion starb. Sein Gewicht dann 900 Gram. Bei der Obduktion nur Abmagerung zu bemerken. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. Die Nieren erwiesen sich stark pigmenthaltig. Stellenweise Fettdegeneration Eine diffuse Kleinzelleninfiltration über das ganze Nierenparenchym. Keine Amyloiddegeneration.

14 u. 15 von ganz derselben Beschaffenheit wie 13.

Serie VI.

Das Filtrat stammt von einer 6 Mon. alten Kultur von Staph. aureus.

16, 17 u. 18. Alle Tiere durften nach der Injektion leben, bis sie nach circa 1 Mon. nach der Injektion in allgemeiner Kakexi spontan starben. Sowohl makro- als mikroskopisch erwiesen sich die Nieren ebenso wie im Falle 13.

Betrachtet man diese Experimente mit Filtrat von Staphylococcus aureus Bouillon, so findet man, dass in 3 von diesen 18 Fällen, nämlich 1. 4 u. 5. eine secundäre Infektion mit demselben kleinen Stäbchen, der schon früher genannt worden ist, die Resultate unanwendbar macht. Ein Tier (Fall 6), das $2\,^1/_2$ cm^3 von einer 2 Wochen alten Bouillon bekam, starb nicht spontan, trotzdem es $2\,^1/_2$ Mon. lang der Observation unterworfen wurde. Ein Tier (Fall 10), das mit einem 1 Mon. alten Filtrat injiciert worden war, zeigte normale Nieren. In allen übrigen Nieren sind diverse kleinere Veränderungen anzuzeichnen. Die Fälle 9, 13—18, welche alle nach der Injektion bis sie spontan starben, leben durften, weisen einen gemeinsamen Zug auf. Sehr abgemagert bei ihrem Tode, erwiesen sich die Nieren etwas atrofisch und reich an Pigment. Eine diffuse Vermehrung der Kleinzellen war auch im Nierenparenchym vorhanden. Unbedeutende Fettdegeneration konnte in einigen von diesen nachgewiesen werden, aber nie Amyloidegeneration. Der Fall 14 zeigte ausserdem eine Blutung.

Von den im Ganzen untersuchten 18 Fällen ist noch Fall 2 übrig, dessen Nieren normal waren, ausser dass eine diffuse Vermehrung der Kleinzellen in denselben beobachtet werden konnte, so auch Fall 7 u. 8. Nur die Fälle 3, 11 u. 12 zeigen eine wirkliche trübe Schwellung nnd sonst Zeichen, die auf eine Nephritis hindeuten.

Von 18 Fällen somit nur 3, wo eine trübe Schwellung vorkommt, ein Befund, der in vollkommener Ubereinstimmung mit der klinischen Erfahrung steht. Eine Staphylokokkenpyämie oder Septicämie kann sehr gut ohne Reizung der Nieren verlaufen, trotz einer immerfort vorsichgehenden Elimination von Toxinen.

Im Vergleich zu den Versuchen mit Pneumokokkenfiltraten, findet sich ein ganz scharfer Unterschied.

In den erstgenannten war die parenchymatöse Degeneration keineswegs ein so seltener Befund, sondern im Gegenteil sehr gewöhnlich. Bei diesen Versuchen mit Staphylokokkenfiltraten kommt sie nur zwei mal vor. *Also eine entschieden stärkere Einwirkung der Pneumokokkenfiltraten.*

Vergleicht man die Veränderungen, welche nach diesen Filtratinjektionen entstanden sind, mit denjenigen, welche die Staphylokokkenkulturen bewirken, so findet man auch eine ausgeprägte Verschiedenheit. Die Kokken rufen in der Regel eine Herdnephritis, wie sie zum Beispiel Engel [1]), Cotton [2]) u. a. beschrieben haben, hervor. Diese von mir konstatierte Veränderung nach Filtratinjektion ist eine diffuse. Oft wurde auch in den Nieren, wo keine degenerative Veränderungen notiert sind, eine diffuse Vermehrung der Kleinzellen bemerkt.

Eine Bemerkung, welche man betreffend der Möglichkeit von früher vorbefindlichen Veränderungen hervorheben kann, will ich hier zurückweisen. Es redet vieles entschieden gegen eine solche Annahme. Vor der Injektion war der Harn albuminfrei, bei der Obduktion albuminhaltig. Keine Zeichen einer anderen Infektion waren vorhanden, also müssen wohl die observierten Veränderungen auf die Filtratinjektion zurückgeführt werden.

Als allgemeine Schlüsse dieser Experimente mit den Staphylokokken will ich folgendes hervorheben.

$2\,^1/_2$ cm^3 Filtrat von einer Bouillonkultur von Staphylococcus aureus kann ausnahmsweise diffuse nephritische Veränderungen, trübe Schwellung und diffuse Vermehrung der Kleinzellen und Albuminabsonderung in dem Harn hervorrufen.

Die Veränderungen, die in den Nieren nachgewiesen werden können, zeigen keine herdweise Anordnung, wie die durch die Bakterien selbst hervorgerufenen, sondern sind von mehr diffusem Charakter.

Im allgemeinen scheint ein jüngeres Filtrat weniger wirksam als ein älteres zu sein, möglicherweise darauf beruhend, dass das letztere mehr aus den Bakterien ausgelaugte Giftstoffe und somit nicht ausschliesslich Stoffwechselprodukte enthält. Nach der Injektion der genannten Quantität Filtrat reagieren die Kaninchen in den Regel nicht, wie nach Pneumokokkenfiltratinjektionen, mit Fieber.

Nach verschieden langer Zeit, 2 Wochen bis 1 Monat, sterben die Versuchstiere, nach der Injektion mit dem obengenannten Filtrat, in allgemeiner Kakexi.

---

[1]) Engel: Deutsch. Arch. f. kl. Med. LVI.
[2]) Cotton: loc. cit.

Versuche mit Colifiltrat.

Auch die Einwirkung des Colitoxins auf die Nieren ist äusserst wenig studiert worden. Roger [1]) fand, dass mit Alkohol ausgefällten Colitoxin sowie Colifiltrat als ein lähmendes Herzgift auf Frösche wirkte. Klemperer [2]), Denys et van der Bergh [3]) u. a. haben auch mit verschiedenen sozusagen künstlichen Toxinen gearbeitet und ihre giftige Einwirkung konstatiert. Dass Filtrat von Colibouillon auch Toxine enthält, geht aus den Untersuchungen Cesaris-Demels und Orlandis [4]) hervor. Es gelang ihnen mit solchen Filtraten ebenso wie mit Filtrat von Typhuskulturen ihre Versuchstiere zu immunisieren. Rodet und Guechoff [5]) meinen allerdings, dass das Toxin nicht gut z. B. durch Collodium u. dergl. Stoffe diffundiert, aber Gilbert [6]) z. B. gelang es durch Filtrirung durch Chamberlands Filtrum ein ziemlich stark toxisch wirkendes Filtrat zustande zu bringen. Bei den Versuchstieren observierte er Diarrhoe, Krämpfe, Lähmung und Tod. Von den Veränderungen der Nieren nennt er nichts. Felz [7]) fand, dass eine Injektion von Colifiltrat die Stärke einer Staphylokokken- oder Anthraxinfektion vermehrt. Irgend welche direkte Untersuchungen über die Einwirkung des Colifiltrates auf die Nieren habe ich nicht in der Litteratur gefunden.

Da das B. Coli, worüber ich verfügte, besonders stark virulent war, 1 cm^3 tötete binnen 12 Stunden ein Kaninchen, beschloss ich die eventuelle Einwirkung des Colifiltrats auf die Nieren zu untersuchen.

Die Versuche wurden in vollkommener Analogie mit meinen übrigen Experimenten angeordnet. Im ganzen wurden 21 Kaninchen auf 7 Serien verteilt, für diese Versuche angewandt. Die Filtrate stammten von $1\,^1/_2$ Woche, 3 Wochen, 4 Wochen, $1\,^1/_2$ u. $4\,^1/_2$ Mon. alten Kulturen. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Experimenten wurden bei den 2 letzten Serien, welche mit 3 u. 6 Woch. alten Filtraten ausgeführt wurden die Injektionen bis 4 Mal wiederholt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen gehen aus dem folgenden kurzen Resumé hervor:

---

[1]) Roger: Compt. rend. de la Soc. d. biol. 1893.

[2]) Klemperer: Zeitschr f. kl. med. Bd. XX.

[3]) Denys et van der Bergh: Extrait d. Bulletin de l'academie royale de med. de Belgique 1893.

[4]) Cesaris-Demel et Orlandi: Mitt. aus d. XI intern. med. Kongr. in Rom.

[5]) Rodet u. Guechoff: Compt. rend. de la Soc. de biol. 1900.

[6]) Gilbert: Compt. rend. de la Societé de biol. 1893.

[7]) Felz: Compt. rend. de la Societé de biol. 1894.

Serie I.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^2 1 $^1/_2$ Wochen alten Colibouillonfiltrat.

1. Gewicht 1,250 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 39,$_1{}^0$ C. Einige Stunden später war die Temp. 39,$_4{}^0$ C. Das Tier wurde 3 Tage nach der Injektion getötet. Sein Gewicht dann 1,050 Gram. Die Temp. am zweiten Tage 40,$_2{}^0$ C. sonst die ganze Zeit normal. Bei der Obduktion wurde nichts abnormes observiert, ausser etwas Blutfülle. Die Kulturen steril. Die Nieren erwiesen sich histologisch normal.

2. Gewicht 1,400 Gram. Temp, 39,$_1{}^0$ C. Einige Stunden nach der Injektion 38,$_3{}^0$ C. Die Temp. hielt sich normal bis das Tier 7 Tage nach der Injektion spontan starb. Das Gewicht dann 1,000 Gram. Der Harn etwas albuminhaltig. Die Nieren vergrössert, sonst nichts zu bemerken. Die histologische Untersuchung der Nieren erwies das Epithel in einigen Glomeruli angeschwollen, und Exsudat in den Glomeruluskapselräumen. Sonst scheint das Epithel in den Harnkanälchen ziemlich normal zu sein. Im Tubuli recti und in den grösseren Ausfuhrkanälen sieht man reichlich, teils hyalines teils körniges Exsudat, wirkliche Cylindern bildend (Fig. 18) welche auch im Harn nachgewiesen werden können. Etwas Fettdegeneration, aber wenig ausgeprägt. Keine grössere Kleinzelleninfiltration, es scheint jedoch als ob der Zellengehalt in den Glomeruli etwas vermehrt wäre. Keine reichliche Pigmentablagerung.

3. Gewicht 1,575 Gram. Temp. vor der Injektion 38,$_9{}^0$ C. nach der Injektion 38,$_2{}^0$ C. Am folgenden Tage stieg die Temp. bis 40,$_1{}^0$ C. und hielt sich so auch am dritten Tage, später war die Temp. normal. Das Tier wurde 2 $^1/_2$ Wochen nach der Injektion getötet, wobei sein Gewicht 1,250 Gram war. Der Harn die ganze Zeit albuminfrei. Die Obduktion unmittelbar nach dem Tode. Die Nieren sind angeschwollen und zeigen makroskopisch das Bild einer trüben Schwellung; histologisch fand man in den Nieren ziemlich diffus verbreitete parenchymatöse Degeneration des Nierenparenchyms. Speziell scheint das Epithel in Tubuli Contorti und das Glomerulikapselepithel angegriffen zu sein. Fettdegeneration in den Tub. contorti aber auch im Epithel von Tub. recti. Keine nennenswerte Pigmentbildung.

4. Gewicht 1,550 Gram. Temp. 38,$_8{}^0$ C. vor der Injektion. Einige St. später 37,$_6{}^0$ C. Die zwei folgenden Tage über 40 ^{0} dann wurde die Temperatur normal und hielt sich so während der ganzen Zeit, wo das Tier unter Observation war. Sein Gewicht nahm erst ab und sank bis 1,000 Gram, stieg aber dann allmählich bis 1,650 Gram 1 $^1/_2$ Mon. später, als das Tier nicht mehr observiert wurde.

Serie II.

Intravenöse Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Filtrat, das von einer drei Wochen alten Bouillon von B. Coli stammt.

5. Gewicht des Tieres 2,025 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 38,$_6{}^0$ C. Einige St. später 40,$_5{}^0$ C. Temp. dann normal und Gewicht ziemlich unverändert bis das Tier drei Tage später getötet wurde. Nichts abnormes. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. Die Nieren etwas blutgefüllt. Keine Degeneration.

6. Gewicht 1,475 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 39,1° C. Einige St. später 40,1° C. Dann sank die Temp. wieder bis aufs Gewöhnliche. Zwei Monate lang war das Tier unter Observation, ohne dass ein Krankheitssymptom nachgewiesen werden konnte.

Serie III.

Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Filtrat, das von einer 1 Mon. alten Colibouillon stammt.

7. Gewicht 2,500 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 39,1° C. Einige Stunden später war die Temp. 40,5° C. Später sank die Temperatur bis zum Normalen und verblieb normal bis das Tier 4 Tage darauf getötet wurde. Das Gewicht dann 2,350 Gram. Bei der Obduktion nichts Abnormes, ausser Blutfülle. Das Tier trächtig. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. In den Nieren nichts Abnormes, nur an einer Stelle eine schwache Blutung.

8. Gewicht 2,000 Gram. Temp. vor der Injektion 38,9° C. Einige St. später 40,2° C. Nach 4 Tagen erneuerte Injektion derselben Art. Temp. stieg wieder von 39° bis 40° C. Das Tier wurde am 7:ten Tage getötet und sein Gewicht betrug dann 1,800 Gram. Die Nieren stark blutgefüllt und das Peritoneum etwas injiciert. Sonst nichts zu bemerken. Die Nieren weisen mikroskopisch starke Blutfülle auf und nur zwei kleine Blutungen, sonst sind sie normal; nur eine diffuse Vermehrung den Kleinzellen besonders um das Glomeruli und die Blutgefässe herum ist sichtbar.

9. Gewicht 2,300 Gram. Temp. 38,9° C. vor der Injektion. Nach derselben 40,4° C. Später wurde die Temp. normal. Das Gewicht hielt sich konstant während eines Monats, wonach das Tier nicht mehr observiert wurde.

10. Von derselben Beschaffenheit wie 9.

Serie IV.

Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Filtrat von 6 Wochen alten B. Colibouillonkulturen.

11. Gewicht 1,250 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 39,2° C. Einige St. später Temp. 40,2° C. Am folgenden Tage war die Temp. noch immer über 40°. Am dritten Tage normal, so auch am vierten, wo das Tier getötet wurde. Sein Gewicht dann 1,000 Gram. Bei der Obduktion starke Blutfülle in allen inneren Organen, speziell in den Nieren. Der Harn albuminfrei. Die Kulturen steril. Histologisch erwiesen sich in den Nieren Blutungen in der Cortikalsubstanz. Keine Blutkörperchen in den Harnkanälchen. Etwas Fettdegeneration in den Tub. recti.

12. Gewicht 1,450 Gram. Temp. kurz vor der Injektion 39,1° C. Einige St. später 41,2° C. Am folgenden Tage war die Temp. normal. Am 4:ten, 5:ten u. 6:ten Tage wurde die Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 desselben Filtrats wiederholt. Die Temp. stieg wieder bis über 40° und hielt sich so bis das Tier am 11:ten Tage starb. Sein Gewicht war dann 1,050 Gram. Die Obduktion unmittelbar darauf ausgeführt. Starke Blutfülle. Kulturen steril. Die Nieren zeigen starke Blutfülle,

schwache Blutungen hier und dort in der Nierensubstanz und eine schwache trübe Schwellung.

13. Gewicht 1,600 Temp. 39,3° C. vor der Injektion, 39,4 nach der Inj. Die Temp. hielt sich normal obgleich eine solche Injektion am 4:ten, 5:ten u. 6:ten Tage nach der ersten wiederholt wurde. Das Tier lebte dann ohne Krankheitssymptome drei Monate, wonach es zu magern anfing und plötzlich bei einem Gewicht von 1,000 Gr. und mit Temperatursteigerung starb. Die Kulturen enthielten den oft genannten kleinen Bacillus.

Serie V.

Injektion von 2 $^1/_2$ cm^3 Filtrat von einer 4 $^1/_2$ Mon. alten Bouillonkultur von B. Coli.

14, 15, 16 u. 17 sind alle gleich. Das Gewicht nahm allmählich nach der Injektion ab, bis die Tiere 2, 3 $^1/_2$, 4 u. 5 Wochen nach der Injektion spontan starben, nachdem sie 300 bis 550 Gr. ihres Gewichts verloren hatten. Die Temperatur stieg kurz nach der Injektion; später war sie normal. Bei der Obduktion erwies sich nur Abmagerung der Tiere und Atrophi in den inneren Organen. Speziell hatten die Nieren an Volym abgenommen. Die Kulturen steril. Der Harn albuminfrei. Histologisch wiesen die Nieren reichliche Pigmentbildung auf. Etwas diffuse Kleinzellenvermehrung. In zwei Fällen auch schwache Fettdegeneration des Tub. recti.

18 u. 19. Beide wurden 3 Tage nach der Injektion getötet. Temperatursteigerung von 1° nach der Inj. Das Gewicht unverändert. Bei der Obduktion bei 19 starke Blutfülle, 18 normal. Der Harn bei beiden albuminfrei. Die Kulturen steril. Die Nieren zeigen bei 19 etwas parenchymatöse Degeneration, bei 18 normale Nieren.

20 u. 21. Die Versuche unanwendbar zufolge einer Mischinfektion mit einem kleinen Stäbchenbacillus.

Bei der Zusammenstellung von diesen Experimenten findet man, dass eine so kleine Quantität wie 2 $^1/_2$ cm^3 Filtrat von B. Coli in den meisten Fällen eine kleine Temperatursteigerung, sogar über 1° C. verursacht. KREHL [1]) observierte, dass 3 mg trockener Leiber von B. Coli bis zu 98° in $^1/_2$ Liter Wasser gekocht und filtriert, Fieber hervorruft wenn eine Menge von 5 cm^3 injiciert wird. Dass auch Filtrate von B. Colibouillon dieselbe Wirkung haben, wird durch meine sowie auch durch HOMÉNS im ersten Aufsatz dieses Tomes veröffentlichte Experimente bewiesen.

Im Gegensatz zu GILBERT [2]) habe ich im allgemeinen bei den Kaninchen nicht ebenso heftige Symptome hervorrufen können wie er, obgleich die Viru-

[1]) KREHL, loc. cit.
[2]) GILBERT, loc. cit.

lenz des von mir angewandten B. Coli wenigstens ebenso stark wie die Virulenz des, von ihm angewandten war. Nur einmal observierte ich Diarrhoe nach der Injektion von Colifiltrat, Fall 20, und dann in Verbindung mit einer Secundärinfektion von einem Stäbchenbacillus. Die Versuche 1, 4, 5, 6, 9, 10, 14, 15, 16, 17 u. 18 oder also 11 von 21 Fällen weisen keine grössere Veränderungen in den Nieren auf und auch nichts anderes als Temperatursteigerung am ersten Tage. Sonst waren sie normal. Von den übrigen 10 gingen 13, 20 u. 21 verloren zufolge einer durch den oft genannten kleinen Bacillus hervorgerufenen secundären Infektion. 7 von diesen 21 Fällen oder 33 % weisen im ganzen verschiedene akute Veränderungen in den Nieren auf. Die Versuche 14, 15, 16 u. 17, bei deren Nieren nur eine Pigmentvermehrung und eine schwache diffuse Kleinzellenvermehrung vorlag, sind nicht zu diesen 7 geführt.

Von diesen 7 Versuchen scheiden sich ausserdem einige Fälle ab: der Fall 7, wo nur eine schwache Blutung konstatiert wurde, der Fall 8 mit kleinen Blutungen im Nierenparenchym und diffusen Kleinzellenvermehrung, so auch der Fall 11 mit Blutungen und Fettdegeneration.

In vier Fällen von allen diesen wurden mehr ausgeprägten Veränderungen observiert näml. in den Fällen 2, 3, 12 u. 19, welche alle eine parenchymatöse Nephritis aufwiesen.

Man könnte wohl denken, dass in diesen 4 Nieren irgend eine parenchymatöse Veränderung schon vor der Injektion existiert hätte, doch spricht der Mangel an Albumin im Harn vor dem Beginn des Versuches gegen diese Annahme. Allerdings haben Cavazzani et Ferrarini u. a. gezeigt dass der Mangel an Albumin im Harn durchaus nicht beweist, dass die Nieren unverändert sind. Siehe auch den Versuch 3. Da ich ausser diesen Versuchen mit Filtraten auch eine Anzahl normaler Nieren untersucht habe ohne dergleichen Veränderungen wie die von mir jetzt observierten finden zu können, so könnte doch mit gewisser Wahrscheinlichkeit behauptet werden, dass die von mir in den obenerwähnten 4 Fällen gefundenen Veränderungen auf den injicierten toxischen Colifiltraten beruhen.

Warum dieses Filtrat nicht häufiger Veränderungen in den Nieren hervorruft ist schwer zu erklären. Auch die klinische Erfahrung zeigt, dass bei einer Infektion oft keine Reizung der Nieren, trotzdem dass toxische Substanze natürlich durch die Nieren ausgeschieden werden, observiert werden kann. Wahrscheinlich ist, dass damit das Toxin in Wirksamkeit treten soll, noch ein anderes prädisponierendes Moment erforderlich ist.

Als Schlussfolgerung dieser Untersuchungen über Colifiltraten will ich Folgendes hervorheben:

2 1/2 cm³ Filtrat der von mir gebrauchten, stark virulenten B. Colibouillonkultur wirkt toxisch auf den Kaninchenorganismus ein.

Eine schwache Temperatursteigerung, die in Ausnahmsfällen ein par Tage dauert, kann hervorgerufen werden.

Das genannte Filtrat ruft Diarrhoe, solche wie z. B. Gilbert sie beschreibt, nicht, oder nur ausnahmsweise hervor. Das Colifiltrat kann eine akute parenchymatöse Nephritis verursachen aber nur in Ausnahmsfällen.

Die durch das Colifiltrat verursachten Nierenveränderungen haben einen sowohl degenerativen als irritativen Charakter; auch Blutungen können bisweilen hervorgerufen werden.

Colifiltrat in einer Menge von 2 1/2 cm³ kann ebenso wie die übrigen Bakterienfiltrate schwere Kakexien hervorrufen, die mit dem Tode der Tiere endigen, wobei Atrophi und abnorme Pigmentablagerung makroskopish in den Nieren nachgewiesen werden können. Siehe den letzten Artikel dieses Tomes.

Versuche mit Typhusfiltrat.

Von den Untersuchungen die das Klarmachen der Einwirkung des Typhustoxins beabsichtigen, könnten u. a. Briegers, Frenkels, Waughans [1]), Chantemesse [2]) Untersuchungen, genannt werden. Bianchi-Mariotti [3]) fanden, dass nach der Injektion von Typhusfiltrat die Hämoglobinmenge im Blute abnahm. Orloff [4]) fand sterilisierte Typhuskulturen eiterbildend. Pfeiffer et Kolle [5]) meinen, dass die Bakterien nicht giftige Bestandteile ausscheiden, dass somit

---

[1]) Waughan. Med. News 1888.
[2]) Chantemesse. Sve. de biol. 1897.
[3]) Bianchi-Mariotti. Mitth. aus de XI int. med. Kongr. in Rom.
[4]) Orloff. Centrbl. f. Bakt und Parasit.
[5]) Pfeiffer et Kolle. Zeitschr. f. Hygien. Bd XXI.

die Filtrate nicht giftig sind, sondern dass die bei der Infektion wichtigen Bestandteile aus den Körpern toter Bakterien resorbiert sind.

Die Einwirkung des Typhusfiltrats auf die Nieren ist nicht in ihren Untersuchungen näher studiert.

Zu meinen Experimenten wurden im Ganzen 20 Versuchskaninchen angewandt; auch bei diesen Versuchen variierte das Alter der angewandten Kulturen von einer Woche bis auf mehrere Monate. Die Versuche wurden im allgemeinen in Analogie mit meinen übrigen Versuchen ausgeführt. Die Temperatur, das Gewicht und der Harn der Tiere wurden wie bei den vorhergehenden Versuchen vor dem Beginn des Experiments untersucht. Nur Tiere mit normalem Harn und normaler Temperatur kamen zur Anwendung. Der Harn wurde wie in den vorhergehenden Untersuchungen bei dem Tode des Tieres, aber auch einige Male ausserdem, untersucht.

Um unnütze Weitläufigkeit zu vermeiden, wird eine genaue Schilderung jedes einzelnen Falles weggelassen und nur ein kurzes Resumé gegeben.

Von diesen 20 Versuchen ergaben 16 Temperatursteigerung nach der Injektion von $2\,^1/_2$ cm^3 Filtrat. Einmal dauerte das Fieber 2 Tage. In der Regel war die Temperatur in Analogie mit den vorhergehenden Untersuchungen später normal. Im Vorbeigehen will ich nennen, dass ich Injektion von $2\,^1/_2$ cm^3 sowohl älterer als auch jüngerer Bouillon in eine Anzahl von Kaninchen vorgenommen habe, ohne irgendwelche nennenswerten Temperatursteigerungen zu finden, ausser bei einem eine kleine Temperatursteigerung.

Einige der Tiere, die mit dem Filtrat injiciert wurden, wurden in jeder Serie, wie bei den vorhergehenden Experimenten, getötet; 6 von ihnen durften am Leben bleiben, aber von diesen starben 4 spontan, 2 blieben am Leben. Bei allen den 4 spontan gestorbenen wurde eine stufenweise zunehmende Kakexi beobachtet, so dass z. B. ein Tier 40 $^0/_0$ seines Gewichts verlor. In den Nieren fand man etwas vermehrte Pigmentablagerung in Analogie mit den übrigen Experimenten, sonst nichts bemerkenswertes.

Von den 14 Tieren die 4 u. 7 Tage nach der Injektion getötet wurden zeigen 6 absolut normale Nieren. 2 weisen schwache Blutungen auf, 2 eine parenchymatöse Degeneration, die diffus über den ganzen Corticalteil der Nieren verbreitet ist. Bei 3 konnte eine sekundäre Infektion nachgewiesen werden.

Ein Fall der mit $2\,^1/_2$ cm^3 einer 1 Mon. alten Typhuskultur injiciert und am 7:ten Tage getötet wurde, zeigte ein eigentümliches Aussehen der Nieren. Die ganze Corticalsubstanz war übersäet mit degenerierten Partien von derselben Grösse wie ein Glomerulus und etwas grösser. In diesen Partien sieht man

nur mono — und polynucleäre Leukocyten und sonst eine diffuse körnige Masse ohne Kerne. In einem Teil der Glomeruli Exsudat und das Epithel sowohl in einem Teil des Tub. contorti als Glomeri degeneriert. Keine Blutungen sichtbar. Beide Nieren gleich. Etwas Fettdegeneration im Epithel des Tub. cont. und im Tub. recti. In diesem Falle, der, ausserdem den Harn albuminhaltig zeigt, konnte keine andere Ursache zu den Veränderungen nachgewiesen werden als die Toxine. Der Harn war vor der Injektion albuminfrei. Die Kulturen bei dem Tode absolut steril. Dieser Fall, der der Art nach, vollkommen von allen anderen durch Toxine hervorgerufenen Nephriten darin abweicht, dass er eine so zu sagen Herdcharakter aufweist, während alle übrigen von mir observierten Toxinnephriten einen mehr diffusen Charakter zeigen, könnte vielleicht mit den bei Typhus zuweilen in den Nieren observierten herdweisen „Lymphome“ verglichen werden.

Die Typhusfiltrate müssen also für die Kaninchen als toxisch wirkend angesehen werden.

In einer Menge von 2 $^1/_2$ cm^3 eingespritzt können sie Nephriten, obwohl nur ausnahmsweise, hervorrufen.

Slussfolgerungen.

Als Zusammenfassung dieser Experimente mit Bakterienfiltraten, will ich folgende Schlussfolgerungen mit all der Reservation, welche so wenige Versuche erfordern, hervorheben.

Filtrate von Bakterienkulturen, nämlich von Pneumokokken, Staphylokokken, Tyfus- und Colibakterien, sind für den Kaninchenorganismus giftig.

Diese Giftwirkung ist etwas variabel, doch giebt es einige konstante gemeinsame Eigenschaften dieser Filtrate.

Alle vier Filtrate rufen in einer Menge von 2 $^1/_2$ cm^3 injiciert oft ein schwaches zuweilen ein paar Tage dauerndes Fieber hervor. Die Staphylokken filtrate sind am wenigsten fiebererregend.

Alle vier Filtrate rufen in der Regel eine Abmagerung der Versuchstiere hervor, die so weit gehen kann, dass die Tiere bis circa 40 $^0/_0$ ihres Gewichts verlieren und dann sterben.

Irgendwelcher grösserer Unterschied in der Giftwirkung der verschiedenen Filtrate von verschiedenen Bakterienkulturen existierte nicht, trotzdem

die Typhusfiltrate von weniger virulenten Kulturen stammten. Dagegen merkte man eine etwas stärkere Wirkung bei den Filtraten die von einer älteren Kultur derselben Bakterie herstammten.

Alle diese erwähnten Filtrate können in Ausnahmsfällen eine ziemlich intensive akute parenchymatöse Nephritis hervorrufen, die sogar nach der Pneumokokkenfiltratinjektion eine hämorragische Natur annehmen kann und auch häufiger vorkommt, als nach den Injektionen mit den übrigen. In der Regel sind die Nieren nach einer Filtratinjektion ziemlich normal.

Bei den Tieren, bei denen Nephritis entstanden ist, hat diese einen diffusen Charakter, welches dieselbe von den gewöhnlichen bakteriellen Nephriten unterscheidet. Doch kann das Typhustoxin auch Herdnephriten hervorrufen.

Bei den Tieren, die der Kakexi unterliegen, sind die Nieren ziemlich normal, doch kann in denselben in der Regel eine Pigmentanhäufung observiert werden. Ebenso ist diffuse Vermehrung der Kleinzellen und Fettdegeneration bei denselben zuweilen merkbar.

Erklärung der Tafeln.

Tafel XI.

Fig. 1. Querschnitt aus den Tubuli contorti einer Niere, welche einem 24 St. vor dem Tode mit Streptococcus inficirten Kaninchen angehört. Lithion-Carmin + Gram-Weigert.

Fig. 2. Schnitt aus einem degenerierten Glomerulus desselben Kaninchens wie im vorhergehenden. Lithion-Carmin + Gram-Weigert.

Fig. 3. Schnitt aus einem Harnkanälchen eines 10 St. vor dem Tode mit Streptokokkusbouillon inficierten Kaninchens. Lithion-Carmin + Gram-Weigert.

Fig. 4. Schnitt aus dem Grenzgebiete zwischen Corticalis und Pyramidalis eines 12 St. vor dem Tode mit Staphylokokkusbouillon inficierten Kaninchens. Lithion-Carmin + Gram-Weigert.

Fig. 5. Querschnitt aus einem Tubulus contortus mit einliegenden Staphylokokken. Das Tier wurde 2 St. nach der Infektion getötet. Lithion-Carmin + Gram-Weigert.

Fig. 6. Querschnitt aus den Tubuli contorti eines Tieres, welches 1 St. vor dem Tode mit Pneumokokkusbouillon inficirt worden war. Löffler + Eosin.

Fig. 7. Längsschnitt aus dem Grenzgebiete zwischen Pyramidalis und Corticalis. Zahlreiche Blutungen, auch in ein Harnkanälchen hinein. Das Tier wurde 6 St. nach der Infektion mit Pneumokokken getötet. Löffler + Eosin.

Fig. 8. Querschnitt aus einem kleineren Ausfuhrkanale mit einliegenden Blutkörperchen und Bakterien. Dasselbe Tier wie im vorhergehenden. Löffler + Eosin.

Fig. 9. Schnitt durch einen etwas degenerierten Glomerulus eines 1 St. nach der Infektion mit Pneumokokken getöteten Kaninchens. Löffler.

Fig. 10. Schnitt durch die Tubuli aus der Corticalis. Das Kaninchen wurde 1 St. nach der Infektion getötet. Flemming.

Fig. 11. Längsschnitt durch die Tubuli recti eines 3 St. nach der Infektion mit Pneumokokken getöteten Kaninchens. Flemming + Saffranin.

Tafel XII.

Fig. 12. Schnitt aus einem Glomerulus einer Niere, welche einem 5 Stunden vor dem Tode mit 10 cm^3 physiologischer Kocksalzlösung mit aufgeschwemmten Tuschkörnern injicierten Kaninchen angehört. Van Gieson.

Fig. 13. Schnitt aus einem Glomerulus eines anderen Tieres der 5 Stunden vor dem Tode mit ebensolcher Aufschwemmung von Tuschkörnern behandelt worden ist. Van Gieson.

Fig. 14. Querschnitt durch einige grössere Ausfuhrkanäle. Das Tier 3 Tage vor dem Tode mit Pneumokokkenfiltrat behandelt. Flemming, + Saffranin.

Fig. 15. Schnitt aus dem Grenzgebiete zwischen Pyramidalis und Corticalis. Das Tier mit Pneumakokkenfiltrat 3 Tage vor dem Tode behandelt. Flemming + Saffranin.

Fig. 15 a. Der mit a bezeichnete Teil aus dem Fig. 15.

Fig. 16. Querschnitt aus dem Grenzgebiete zwischen Pyramidalis und Corticalis. Das Tier 7 Tage früher mit Staphylokokkenfiltrat behandelt. Van Gieson.

Fig. 17. Schnitt aus einem Glomerulus. Das Tier 7 Tage vor dem Tode mit Staphylokokkenfiltrat behandelt. Van Gieson.

Fig. 18. Querschnitt aus dem Pyramidalteil der Niere eines Tieres, welches 7 Tage vorher mit Colifiltrat behandelt worden war. Van Gieson.

Fig. 19. Querschnitt aus dem Corticalis von einem Tiere, das 7 Tage vorher mit Typhusfiltrat behandelt worden war. Van Gieson.

Fig. 19 x. Der mit x bezeichnete Teil der vorigen Figur.

VI.

Die Wirkung der Staphylokokken auf die Lungen

von

D:r J. Silfvast.

Folgende Untersuchungen sind eine Fortsetzung derjenigen Infectionsversuche mit Streptokokken über welche ich in „Beiträge zur patholog, Anatomie und zur allgemeinen Pathologie Band XXV, Heft 1. 1899“ berichtet habe.

Es ist allgemein bekannt, dass man in den Bronchopneumonieen, welche während Infections- und anderer Krankheiten auftreten, häufig Strepto- oder Staphylokokken findet gewöhnlich mit anderen Bacterien zusammen, doch auch häufig in Reincultur. Aber wir haben auch recht zahlreiche Angaben über primäre, von oben genannten Kokken hervorgerufene acute, bisweilen auch chronische Pneumonieen. Zu den Forschern, welche am meisten dazu beigetragen haben, dieselben kennen zu lernen gehören folgende: Weichselbaum, Fränkel, Neuman, Finkler, Mosny, Holst, Thue, Harbitz, Lukatello, Koch, Kreibich, Bein und Haushalter, etc.

Das Verhältniss dieser Bacterien zu den Lungen ist experimentell dagegen relativ wenig studirt.

Ueber Streptokokken haben wir die vollständigsten Untersuchungen von Prudden et Northrup.[1]) Genannte Verfasser inficierten die Kaninchen intra-

[1]) Prudden et Nortrup, Studies on the etiology of the pneumonia complicating diphteria in children, The american Journal of the medical sciences 1889 pag. 574.

tracheal mit 1—5 cm³ Bouilloncultur eines Streptococcus, welcher aus einer Pneumonie nach Diphterie gewonnen war. Von 15 Versuchstieren starben 3 spontan, die übrigen wurden nach 3 $^1/_2$ Stunden bis 10 Tagen getödtet. Bei den ersteren, als auch bei 7 den letzteren wurden kleinere und grössere bronchopneumonische Herde gefunden, welche hauptsächlich aus aufgequollenen Epithelzellen, Leukocyten, roten Blutkörperchen und Fibrin bestanden. Nach 60 Stunden trat eine Verdickung der Alveolensepta und der Wände der kleinen Bronchien ein. Die Streptokokken, welche teils frei in dem Alveolar — und Bronchialexudate lagen, teils in aufgequollenen Epithelzellen, nahmen allmählig an Zahl ab und konnten nach 12 Stunden weder in Schnitten noch in Culturen nachgewiesen werden. Einen Uebergang der Streptokokken in das Blut oder in innere Organe konnten die Verfasser nicht constatieren.

Vergleichshalber stellten sie ähnliche Versuche mit Staphylokokken an. Sämtliche hierzu angewandte Kaninchen (8) bekamen mehr oder weniger verbreitete Bronchopneumonieen, in denen bis zum dritten Tage Kokken nachgewiesen werden konnten. Das histologische Bild unterschied sich von dem mit Streptokokken erhaltenem nur darin, dass sich hier mehr Leukocyten befanden.

Fleck [1]) injicierte $^3/_4$—12 cm³ einer Staphylokokkenbouilloncultur in die Trachea von Kaninchen, tödtete dieselben (7) nach resp. 3, 18, 29 Stunden, 2, 3, 4 und 7 Tagen samt untersuchte die Lungen speciell auf die Entwicklung und den Verlauf des pathologischen Processes hin. Er fand hauptsächlich folgendes: der Process beginnt mit einer Auswanderung der polynucleären Leucocyten, wozu bald eine Aufquellung des Alveolarepithels kommt. Die Ersteren nehmen während der ersten 24 Stunden allmählig zu, so dass sie bald vorherrschen; die Epithelzellen werden immer mehr von den Wänden abgestossen und die Septa werden kleinzellig infiltriert. Ausserdem findet man vereinzelte Mitosen und Riesenzellen. Nach zwei Mal 24 Stunden dagegen nehmen die aufgequollenen und desquamirten Epithelzellen allmählig zu, so dass sie den Hauptbestandteil des Exsudats bilden während die Leukocyten zerfallen und abnehmen, so dass nach vier Mal 24 Stunden bloss einige übrig sind. Um diese Zeit scheint der Process sein höchstes Stadium erreicht zu haben, worauf er wieder anfängt abzunehmen.

Ueber die Kokken sagt der Verfasser nur, dass dieselben bloss innerhalb 24 Stunden und fast ausschliesslich intracellulär, in Epithelzellen und Leukocyten nachgewiesen werden konnten. Im Lungengewebe oder in den Lymphwegen entdekte man sie nicht.

[1]) Fleck, E. Die akute Entzündung der Lunge I. D. 1886.

Nach Fleck soll es auch Ribbert [1]) geglückt sein, bei Kaninchen nach intratrachealen Injectionen von Staphylokokken, Pneumonieen hervorzurufen.

Als eine Fortsetzung von und Complettirung zu Flecks Untersuchungen haben wir Laehr's [2]) anzusehn, welcher ebenfalls mit Staphylokokken experimentierte. Er fand kleinere und grössere pneumonische Herde, welche aus Leukocyten und desquamirten Epithelzellen bestanden. Beide Zellenformen nahmen so energisch Kokken auf, dass man schon nach einigen Stunden keine extracellulären Kokken mehr nachweisen konnte. Ungefähr dasselbe Resultat erreichten Wysokowicz [3]) und Bonome [4]. Letzterer konnte in den aus zufallenen Leukocyten gebildeten necrotischen Herden constant Bacterien nachweisen, dagegen fand er in dem infiltrierten Gewebe, welches die Herde umgab, keine. Beco [5]) fand die Staphylokokken für die Kaninchen bei intratrachealer Infection fast ganz wirkungslos. Wurden die Kaninchen dagegen zugleich einer starke Kälte — oder Wärmewirkung unterworfen, gelang es dem Verf. obschon nur ganz ausnahmsweise, fibrinöse Pneumonieen hervorzurufen.

Experimenteller Teil.

Da die Anordnung der Versuche dieselbe gewesen ist, wie die meiner früher publicierten mit Streptokokken angestellten Experimente, [6]) will ich hier nicht auf eine genaue Beschreibung derselben eingehen.

Die Gersuche wurden folgendermaassen vertheilt.

A. Direkte Versuche.

I. Injektion von Staphylokokken in die Trachea.

Bei den verschiedenen Gelegenheiten kamen zur Anwendung 0,1—1,0 ccm einer 24 Stunden alten Bouilloncultur desselben Staphylococcus wie bei den früheren Versuchen dieser Arbeit.

---

[1]) Ribbert l. c. pag. 8.

[2]) Laehr, G. Ueber den Uebergang des Staphylokohkus pyogenes aureus I. D. 1887.

[3]) Wysokoviez, Ueber die Passirbarkeit der Lungen für die Bakterien Mittheilungen aus D:r Brehmer's Heilanstalt für Lungenkranke in Görbersdorf 1889.

[4]) Bonome, Beitrag zum Studium des Lungenbrandes Deutsche med. Wochenschrift 1886.

[5]) Beco, Recherches experimentales sur l'imfection des voies respiratoires du lapin. Archives de medecine experimentale et d'anatomie pathalogique. Tome XIII 1901.

[6]) Silfvast. Die Wirkung der Streptokokken und ihrer Toxine auf die Lungen, Beiträge zur patholog, Anatomie und allgemeinen Pathologie Band XXV.

Derselbe. Bidrag till frågan om Streptokokkens och Staphylokokkens invärkan på lungorna Helsingfors 1899.

Nachdem das Tier mittelst Chloroform oder Aether leicht betäubt worden, wurde unter Beobachtung der nötigen anti- resp. aseptischen Vorsichtsmassregeln die Trachea durch einen Schnitt in der Mittellinie des Halses freigelegt, hierauf die feine Spitze einer Pravaz'schen Spritze zwischen zwei Trachealringen hineingestochen und die Flüssigkeit tropfenweise in die Trachea eingespritzt. Während der Injectionen und auch unmittelbar nach denselben, wurde der Kopf des Tieres nach vorne gehalten, um das Zurückfliessen der Flüssigkeit durch den Mund zu erschweren.

Da bei diesem Verfahren, trots aller Vorsucht, mehr oder weniger constant eine grössere oder geringere Menge der eingespritzten Flüssigkeit vom Tiere wieder ausgehustet wurde und man also nie sicher sein konnte, wie viel von der angewandten Dosis wirklich in die Lungen gelangt war, so modificierte ich später die Einspritzung folgendermaassen: Es würde eine kleine Oeffnung zwischen zwei Trachealringen angelegt und dann eine lange, feine (für den Zweck construirte) biegsame, am Ende mit einem kleinem Knopf versehene Kanüle eingeführt. Die Kanüle wurde darauf vorsichtig möglichst tief in die Trachea hineingeführt, worauf die Einspritzung begann. Zuvor wurde die Injectionsstelle entweder verschorft, oder mit irgend einem starken Antisepticum gepinselt, um dadurch einer Infection vorzubeugen. Bald stellte es sich jedoch heraus, dass eine solche nicht zu vermeiden sei, weshalb ich hernach keine Massregeln in Bezug auf die Injectionsstelle getroffen habe. Um dieselse bildete sich gewöhnlich ein Eiterherd, welcher sich in den meisten Fällen bald abkapselte; bisweilen jedoch verbreitete sich von der Injectionsstelle ein mehr oder weniger grosser, subkutaner Flägmon. Den Eingriff selbst vertrugen die Tiere bis auf einige Ausnahmen ausgezeichnet gut.

Als Beispiel der gewonnenen Resultate erlaube ich mir folgende Serien anzuführen.

1 Tag. **Versuch I.**

Den 31 VIII 98 um 8 Uhr 30 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle, in die Trachea eines Kaninchens von 1,600 gr. Gewicht und mit einer Temperatur von 38,8° C, 1,0 ccm einer Staphylokokkenbouilloncultur eingespritzt. 31 VIII Abends Temp. 40,5. I. IX vormittags; 37,7. Das Tier welches um 8 Uhr Vormittags noch lebte, wurde gegen 10 Uhr. Vormittags tot gefunden und unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die rechte Pleurahöhle enthält blutiges, seröses Exsudat in geringer Menge. Die oberen Lappen beider Lungen sind stark hyperämisch. Die unteren Lappen

sind dunkelroth, gross und relativ fest. Die Schnittfläche glatt; bei Druck auf dieselbe lässt sich recht reichlich, eine schäumende, blutgefärbte Flüssigkeit auspressen.

Die Schleimhaut der Trachea und der grossen Bronchien ist stark injiciert. Die Bronchialdrüsen erscheinen recht gross. Die übrigen inneren Organe sind blutgefüllt.

Culturen: Pleura, Lungen, Trachea, Bronchialdrüsen (linke), Blut und Bauch-Organe enthalten Staphylokokken in Reincultur.

Mikroskopische Untersuchung.

In den von verschiedenen Stellen der Lungen angefertigten Schnitten, welche nach van Gieson gefärbt sind, findet man Alveolen die stark erweitert und theilenweise mit einer gelben, körnigen Masse theilenweise mit aufgequollenen desqvamirten Epithelzellen, samt polynucleären Leukocyten angefüllt sind. Die Alveolensepta sind stark aufgequollen, die Capillaren und andere kleinere Gefässe hochgradig blutgefüllt.

Die Bronchien sind intact, ihre Lumina enthalten dieselben Bestandteile wie die Alveolen.

Die Schnitte, welche nach Gram-Weigert oder mit Löfflers Metylenblau gefärbt sind, seheinen förmlich überschüttet mit Kokken, die teils einzeln, teils auch in kleineren oder grösseren Anhäufungen auftreten. Sie kommen fast ausschliesslich extracellulär vor und sind bis auf einige Ausnahmen kräftig, regelmässig und scharf gefärbt (Fig. 16). Die peribronchialen und perivasculären Lymphraüme sind stellweise pfropfförmig mit Kokken angefüllt.

In Schnitten von Bronchialdrüsen kann man ebenfalls, sowohl im Sinus, als auch im Parenchym, zahlreiche Kokken nachweisen. Diese sind besonders kräftig und überwiegend extracellulär gelagert. (Fig. 11).

Versuch II. 2 ½ Tage.

Den 31 VIII um 8 Uhr 40 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle, dieselle Cultur und dieselbe Dosis wie bei vorhergehenden Versuchen in die Trachea eines Kaninchens, von 1,760 gr. Gewicht und mit einer Temperatur von 39,3° C injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation 31 VIII. Abends 40,2. I. IX Vormittags 1680; 39,6. Abends 39,3. 2 IX Vormittags 1590; 40,6. Abends 37,5. Das Kaninchen starb am 2 IX gegen 9 Uhr. Abends und wurde unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die aüsseren und hinteren Teile beider unteren Lungenlappen sind fest, dunkelrot und mit geringen Luftgehalt. Auch die oberen Lappen enthalten vereinzelte kleine gleichartige Partieen. Hier und da gewahrt man kleine subspleurale Ecchymosen. Die Lungen sind im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Die Milz von gewöhnlicher Grösse, ein wenig dunkel. Die übrigen inneren Orgare zeigen nichts Bemerkenswertes.

Die Culturen von der Pleura, den Lungen, dem Blut und der Bauch-Organe enthielten zahlreiche Staphylokokken in Reincultur.

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten von den makroskopisch veränderten Lungenteilen findet man in dem hyperämischen oder dem relativ intakten Gewebe infiltierte Partieen von bedeutenem Umfange. Die erweiterten Alveolen in diesen Partieen sind völlig angefüllt von einem Exsudat, in dem teils polynucleäre Leukocyten, teils Epithelzellen vorherrschen. Die Letzteren sind meistens von den Wänden abgestossen, blass und körnig zerfallen. In zahlreichen Zellen findet man dunkle, Pigmentkörner, wieder in anderen Vacuolen, die zerfallene Zellen einschliessen. Diese Epithelzellen sind bisweilen recht gross und unregelmässig, haben keinen Kern, oder auch enthalten sie mehrere Kerne, die sich dann an dem einen Ende der Zellen angehäuft haben. Die meisten Leukocyten sind hochgradig zerfallen. Ausser den genannten Zellen kommen in den Alveolen eine grössere Menge rother Blutkörperchen und körnige Detritusmassen vor. Das interstitielle Gewebe ist stellweise recht bedeutend kleinzellig infiltriert. In einigen Bronchien ist das Schleimhautepithel zerfallen und in mehr oder weniger zusammenhängenden Stücken von den Wänden abgestossen. Das peribronchiale- und perivasculäre Gewebe ist aufgequollen und kleinzellig infiltriert.

Ähnliche Schnitte, die mit Löfflers Metylenblau oder nach Gram-Weigert gefärbt sind, weisen vielfach extracelluläre Kokken auf, von denen die meisten kräftig, regelmässig und scharf gefärbt sind. Den intracellulären begegnet man zahlreicher in den aufgequollenen, abgestossenen Epithelzellen, als in den Leukocyten. Die Kokken sind reichlicher vertreten, in den Alveolen, die reich an zelligem Exsudat sind. Vergleicht man den Integritätsgrad der intra- mit dem der extracellulären Kokken, scheint es, als ob die Erstgenannten im Allgemeinen mehr hochdradig alteriert sind als die Letzteren, obgleich auch bisweilen das Gegenteil eintreffen kann. Ueber die Wechselwirkung der Zellen und der in ihnen eingeschlossenen Kokken, kann man schwerlich ein bestimmtes Urteil fällen, denn man gewahrt sowohl hochgradig alterierte als auch relativ intacte Zellen, welche stark degenerierte oder kräftige Kokken enthalten. In dem interstitiellen Gewebe sieht man häufig grosse Ansammlungen von extra- und intracellulären Kokken, dagegen sind sie in den Bronchien, den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen und den Bronchialdrüsen recht spärlich vertreten.

4 Tage. **Versuch III.**

Am 31. VII um 9 Uhr Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Dosis und dieselbe Cultur wie beim Versuche I in die Trachea eines Kaninchens, welches 2,120,0 wog und eine Temperatur von 39,1 ° C hatte injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 31. VIII Abends 39,8 1. IX. 1,980; 39,6. 40,1 2. IX. 1,940; 39,5. 40,9. 3. IX. 1860; 40,1. 40,3. 4. IX. 1830; 36,5.

Am 4. IX Vormittags ist das Kaninchen sehr matt, wird daher durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die Pleurahöhlen enthalten recht reichlich trübes, blutgefärbtes Exsudat. Der obere und mittlere Lappen der rechten Lunge, samt die angrenzenden Teile des

unteren Lappens sind blassbraun, von fester Consistens und luftleer. Die Schnittfläche glatt. Bei Druck auf dieselbe, lässt sich eine geringe Menge einer trüben, blutgefärbten Flüssigkeit auspressen. Der Rest des unteren Lappens und die ganze linke Lunge sind stark hyperämisch, aber im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Die Tranchealschleimhaut blass. Die Bronchialdrüsen angeschwollen. Die Milz gross und dunkel. Leber und Nieren blutgefüllt.

Culturen: Pleura + Lungen + Blut und Bauch-Organe — Trachea + (nebst einem kurzen Stabe).

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten von den infiltrierten Teilen der rechten Lunge findet man das Gewebe mit Epithelzellen und Leukocyten infiltriert. Die Ersteren, der Anzahl nach die Vorherrchenden, liegen meist frei in den Alveolen, sind schwach gefärbt und körnig zerfallen. Viele von ihnen sind von dunklen, glänzenden Körnern angefüllt, andere wiederum sind hochgradig vergrössert und mit zahlreichen Kernen versehen welche oft dicht an einander gedrängt an dem einen Ende der Zelle liegen. Die Leukocyten, meist polynucleärer Natur, sind bis auf wenige Ausnahmen hochgradig zerfallen. Dabei ist zu bemerken, dass die Zellen in den Alveolen hier bedeutend undichter gelagert sind, als wie in obigen Fällen. Hier und da sind die Alveolen von einer strukturlosen Masse angefüllt. Die Alveolensepta sind ziemlich stark kleinzellig infiltriert. Stellweise kommen daneben bedeutende Blutungen vor. Die Bronchien sind intact deren Lumina sind frei oder auch enthalten sie ähnliche Bestandteile wie die Alveolen. Das peribronchiale und das perivasculäne Gewebe ist aufgequollen und kleinzellig infiltriert.

In Schnitten die in Flemming's Lösung fixirt und mit Safranin gefärbt sind, lassen sich in den an den Alveolarwänden adhärenten Epithelzellen, ausser einer Menge Fettkügelchen, einzelne Kernteilungsfiguren nachweisen.

In Gram-Weigert Präparate gawahrt man in den Alveolen eine reichliche Menge überwiegend intracellulärer Kokken, die meistens unregelmässig gefärbt und von verschiedener Form und Grösse sind. Die kräftigen und regelmässigen Kokken treten vorzugsweise extracellulär auf. In den Septen selbst, stösst man hin und wieder auf einzelne Kokken, oder auch, auf kleinere Anhäufungen solcher, die überwiegend degeneriert sind. Die Bronchien haben eine bedeutend geingere Anzahl Kokken aufzuweisen als die Alveolen.

In den bronchialen Lymphdrüsen, gewahrt man eine Menge stark degenerierter Kokken, von denen die meisten in Zellen eingeschlossen sind.

Versuch IV. 8 Tage.

Am 31. VIII um 9 Uhr 20 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle, dieselbe Dosis und dieselbe Bultur wie beim Versuche I in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,950,0 wog und eine Temperatur von 18,8 ⁰ C hatte, injiciert. Temperatur nach der Operation: 31. VIII Abends 40,2.

Das Kaninchen, welches sich vollkommen wohl zu fühlen schien, wurde durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind trocken und glänzend. Die Pleurahöhlen leer. Die oberen Lungenlappen sind dicht am Hilus graubraun, von fester Consistens und luftleer.

Am vorderen, oberen Teile der unteren linken Lunge befinden sich einige gleichartige Partieen von der Grösse einer Erbse. An demselben Lappen gewahrt man ebenfalls zahlreiche kleine subpleurale Ecchymosen. Die Lungen sind im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Die Schleimhaut der Trachea und der grossen Bronchien ist blass. Die übrigen inneren Organe zeigen nichts Bemerkenswertes.

Die Culturen von Pleuren, Lungen, Trachea, Bronchialdrüsen, Blut, Peritoneum und den Bauchorganen sind steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Der pathologische Process tritt teils als eine diffuse Infiltration, teils als kleinere oder grössere Herde auf. Die Ersteren bestehen hauptsächlich aus abgestossenen und aufgequollenen, samt körnig zerfallenen Epithelzellen, in weit geringerem Grade dagegen, aus degenerierten Leukocyten und roten Blutkörperchen. Die Herde wieder sind scharf von dem sie umgebenden Gewebe abgegrenzt und werden fast ausschliesslich aus Leukocyten gebildet, die vielfach in structurlose, dunkelbraune, körnige Massen zerfallen sind (van Gieson Präparat). Die Septa und das interstitielle Gewebe sind ziemlich stark verdickt und kleinzellig infiltriert. Die Bronchien sind intact, deren Lumina frei, oder auch enthalten sie ähnliche Bestandteile wie die Alveolen.

In Schnitten, die in Flemming's Lösung fixirt und mit Safranin gefärbt sind, findet man einzelne mit Fettkörnern gefüllte Zellen und zahlreiche Kernteilungsfiguren in Fibroblasten des verdickten interstitiellen Gewebes, samt in Epithelzellen, die an den Alveolarvänden festsitzen.

In Schnitten, die nach Gram-Weigert gefärbt sind, kann man hier und da kleinere oder grössere Anhäufungen von, bis auf einige Ausnahmen intracellulär gelagerten Kokken nachweisen; diese sind sehr unregelmässig von verschiedener Grösse, samt schlecht gefärbt. (Taf. X, Fig. 18). Die Zellen welche Kokken enthalten, stellen sich meist als aufgequollene Epithelzellen heraus; eine geringe Anzahl von ihnen sind dagegen Leukocyten. In den Bronchien, den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen, samt in den Bronchialdrüsen konnte man keine Kokken nachweisen.

12 Tage. **Versuch V.**

Am 31. VIII um 10 Uhr Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle, dieselbe Dosis und dieselbe Cultur wie beim Versuche I in die Trachea eines Kaninchens welches 1,800,0 wog und eine Temperatur von 38,8° C hatte, injiciert. Temperatur nach der Operation: 31. VIII Abends 37,6.

Das Kaninchen, welches sich vollkommen wohl zu fühlen schien, wurde am 12 IX um 7 Uhr Abends getödtet und unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die Pleurahöhlen enthalten ziemlich reichlich trübes, blutgefärbtes Exsudat. Der mittlere Lappen und der obere Teil des unteren Lappens der rechten Lunge bestehen aus hellen, lufthaltigen und graubraunen, luftleeren Partieen. In den Letzteren gawahrt man hier und da gelbe Herde, ungefähr so gross wie ein Haufkorn, jedoch von festerer Conssitens und einer trockeneren Schnittfläche, als das sie umgebende Gewebe. Die Lungen sind im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und

normalem Luftgehalt. Die Bronchialdrüsen sind angeschwollen. Die übrigen inneren Organe weisen nichts Bemerkenswertes auf. Culturen: Pleuren + Lungen (rechte + linke —) Tracheal schleim + (nebst einer staffförmigen Bakterie) Blut und Bauchorgane —.

Mikroskopische Untersuchung.

In Präparaten, die von den alterirten Teilen der rechten Lunge angefertigt sind, sieht man diffus infiltrirte Partieen und darin eingeschlossene Herde. In den Ersteren findet man vorzugsweise aufgequollene und desqvamirte Epithelzellen und dazwischen einige Leukocyten oder Fibroblasten. Die Herde bestehehen aus oft in körnige Massen zerfallenen Leukocyten. In einigen Herden wird der Uebergang in das diffus infiltrierte Gewebe durch eine schmälere oder breitere Zone vermittelt, die sehr zahlreiche Fibroblasten enthält. In den grösseren Herden begegnet man manchem kleinen Bronchus mit stark kleinzellig infiltrirten Wänden. Das peribronchiale und perivasculäre Gewebe ist hier und da bedeutend verdickt und kleinzellig infiltriert.

In Schnitten, die in Flemming's Lösung fixirt und mit Safranin gefärbt sind, findet man zahlreiche Mitosen in dem verdickten interstitiellen Gewebe, oder in Epithelzellen, die an den Alveolarwänden adhärent sind.

In dem diffus infiltrierten Gewebe konnte man keine Kokken nachweisen dagegen recht reichlich solche in den peripheren Teilen der Herde. Die Kokken waren hochgradig degenerirt und kamen in grosser Menge extracellurär vor. In den Bronchien und Bronchialdrüsen konnte man keine Kokken nachweisen, troztdem man zahlreiche Präparate durchmusterte und verschiedene Fäubungsmetoden dabei anwandte.

Versuch VI. 26 Tage.

Am 31. VIII etwa um 9 Uhr 40 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Dosis und dieselbe Cultur wie beim Versuche I in die Trachea eines Kaninchens, welches 1720,0 wog und eine Temperatvr von 38,8 ° C hatte injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 31. VIII. Abends 39,5.

Das Kaninchen welches nach der Operation mit Ausnahme von Temperatursteigerung einiger Tage und eines geringen Gewichtsverlustes nichts Bemerkenswerthes darbot wurde am 27, IX gegen 9 Uhr Vormittags tot gefunden und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind trocken und glänzend. Die Pleurahöhlen leer. Der mittlere Lappen der rechten Lunge ist graubraun, von fester Consistens und luftleer. Der untere Teil des linken oberen Lappens samt der daran grenzende Teil des unteren Lappens bestehen teils aus gleichen Partieen, teils aus solchen mit normalem Luftgehalt. Der Rest der Lungen ist von normaler Beschaffenheit. Die übrigen Organe zeigen nichts Bemerkenswertes. Culturen von den Pleuren, Lungen, Trachea, Bronchialdrüsen, Blut und Bauchorgane sind steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Veränderungen zeigen sich teils in diffuser, teils in herdförmiger Anordnung. An Stellen erstgenannten Art sind die Septa, nebst dem interalveolären Ge-

webe in breite. Balken umgestaltet, samt die verdrängten und unregelmässigen Alveolen von Zellen verschiedener Abstammung und von körnigen Detritus angefüllt. Hier und da sieht man von den verdickten Alveolensepta, wie bandförmig vereinte Filbroblasten in die Alveolen dringen (Taf. X, Fig. 19), so dass diese mehr oder weniger von denselben angefüllt sind. Die Herde treten als Structurlose, körnige dunkelbraune Massen auf (van Gieson Präparat,) welche hier und da von einer Gewebeschicht, reich an Fibroblasten, umgeben sind. In einigen Bronchien ist das Epithel in mehr oder weniger zusammenhängenden Stücken von den Wänden abgestossen, oder auch ist die Submukosa stellweise stark verdickt. Weder in den Lungen, noch in den Bronchialdrüsen sind Kokken nachzuweisen.

51 Tage.

Versuch VII.

Am 31. VIII etwa um 10 Uhr 15 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Dosis und dieselbe Cultur wie beim Versuche I in die Trachea eines Kaninchens, welches 2,070,0 wog und eine Temperatur von 39,1 ° C hatte injiciert. Das Kaninchen, welches nach der Operation mit Ausnahme von Temperatursteigerung einiger Tage und eines geringen Gewichtsverlustes, nichts Bemerkenswertes zeigte, wurde am 20, X um 7 Uhr. Abends durch einen Schlag auf den Nacken getötet und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind trocken und glänzend. Die Pleurahöhlen leer. Die oberen Lungenlappen sind von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt; die unteren stellweise von zäher Consistens und geringem Luftgehalt. Die Trachealschleimhaut ist blass. Die übrigen Organe zeigen nichts Bemerkenswertes.

Sämmtliche Culturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Bei Prüfung der Schnitte von den unteren Lappen, gewahrt man zunächst die Alteration der Alveolensepta und des interstitiellen Gewebes. Da wo der Process noch am wenigsten vorgeschritten ist, sind die Septa bloss unbedeutend verdickt allmählig aber werden sie in breite Gewebeschichte unwandelt die aus Fibro-' blasten, Kleinzellen und roten Blutkörperchen gebildet ist. Hier und da senden die Septa feine Bindegewebsfäden in die Alveolen hinein, dort bilden sie einander kreuzend ein nach von Gieson Präparat rotgefärbtes Netzwerk, in dessen Maschen verschiedene Zellen und Kerne eingebettet sind. Zahlreiche Alveolen haben dadurch ihr normales Aussehen verloren und erscheinen als unregelmässige Hohlräume die teils leer, teils mit zelligem Exudat gefüllt sind. Die Bronchien sind intact; das peribronchiale und perivasculäre Gewebe ist dagegen verdickt und kleinzellig infiltriert.

In Schnitten die in Flemming's Lösung fixirt und mit Safranin gefärbt sind, kann man zahlreiche Kernteilungsfiguren in Fibroblasten des verdickten interstitiellen Gewebes, samt in den an den Alveolarwänden festsitzenden Zellen nachweisen.

Wider in den Lungen noch in den Bronchialdrüsen konnte man Kokken entdecken.

Als Controle für die Virulens der bei den Versuchen I—VI angewandten Staphylokokkenbouilloncultur, wurde von derselben 0,50 ccm + 0,50 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung in das Peritoneum eines Kaninchens, welches 1,750,0 wog, eingespritzt. Das Tier starb nach cirka 38 Stunden und wurden von dem Peritoneum und dem Blut desselben Staphylokokken in Reincultur gewonnen.

Versuch VIII. 1 Tag.

Am 5. IX 1,898 gegen 11 Uhr 50 min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle 1,0 ccm einer Staphylokokkenbouilloncultur in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,600,0 wog und eine Temperatur von 38,8 ° C hatte injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 5. IX Abends 40,5. 6. IX 1,530; 39,9. 39,7.

Das Kaninchen, welches sich vollkommen wohl zu fühlen schien, wurde am 6. IX um 7 Uhr Abends getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleurahöhlen enthalten trübes, seröses Exsudat in geringer Menge. Der obere Lappen der rechten Lunge ist braunrot, von fester Consistens und von geringem Luftgehalt. Die Schnittfläche glatt; bei Druck auf dieselbe, lässt sich eine geringe Menge einer blutgefärbten, trüben Flüssigkeit auspressen. Der mittlere Lappen, samt der untere Lappen beider Lungen sind ödematös. Der obere Lappen der linken Lunge zeigt ausser einigen kleinen subpleuralen Ecchymosen nichts Bemerkenswertes. Die Trachea und die grossen Bronchien sind stark injiciert. Die Milz ist ziemlich dunkel und gross.

Culturen: Pleura, Lungen und Trachea + Blut, Peritoneum und Bauchorgane —.

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten von den alterierten Teilen nach v. Gieson gefärbt, treten in geringerer oder grösserer Entfernung von einander, einzelne oder grössere Gruppen von Alveolen auf, die stark erweitert und von einem aus Epithelzellen und Leukocyten gebildetem Exsudat gefüllt sind. Die Ersteren sind mehr oder weniger stark aufgequollen und in grosser Menge von den Wänden abgestossen, doch im allgemeinen recht homogen und gut gefärbt. Die Letzteren, fast ausschliessliech polynucleäner Natur, sind zum Teil degenerirt. Die Alveolensepta sind aufgequollen und die Capillaren stark blutgefüllt. Die zwischen diesen Partieen liegenden Alveolen sind von gelben, körnigen Massen angefüllt. Hier und da kommen bedeutende Blutungen vor. Einige kleine Bronchien haben stark kleinzellig infiltrirte Wände.

In Schnitten, die in Flemming's Lösung fixirt und mit Safranin gefärbt sind, findet man reichlich Fettgügelchen.

In Präparaten, die mit Löfflers Metylenblau oder nach Gram Weigert gefärbt sind, befinden sich zahlreiche Kokken, die teils recht hochgradig degenerirt, teils kräftig, regelmässig und scharf gefärbt sind. Die Letzteren kommen vorzugsweise unter den extracellulären vor. Die Kokken scheinen reichlicher in den aufgequollenen Epithelzellen eingeschlossen zu sein als in den polynucleären Leukocy-

ten. Die Ersteren enthalten oft Kokken in solcher Menge, dass die Zellen dadurch völlig wie eine blaue Masse erscheinen, durch welche nur eine geringe Partie des Protoplasmas durchschimmert. Ausser in den Alveolen findet man auch zahlreiche Kokken in den Bronchien, im Lungengewebe, in den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen, samt in den Bronchialdrüsen. Die Kokken haben hier dasselbe Aussehen und dieselbe Beschaffenheit wie die der Lungen.

2 Tage. **Versuch IX.**

Am 5. IX um 1 Uhr Nachmittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Dosis und dieselbe Cultur wie beim vorhergehenden Versuche in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,650,0 wog und eine Temperatur von 39 ° C hatte injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 5. IX Abends 39,8. 6. IX 1,550; 39,3. 39,6. 7. IX 1,510; 36,6. 38,7.

Das Kaninchen, welches sich vollkommen wohl zu fühlen schien wurde am 7. IX um 7 Uhr 30 Min. Abends getötdet une unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die rechte Pleura ist glatt und glänzend. Die linke Pleurahöhle enthält eine geringe Menge blutgefüllten, seropurulenten Exsudats. Die rechte Lunge ist von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Der obere Lappen der linken Lunge ist in der Mitte, von fester Consistens und luftleer. Der obere Teil des unteren Lappens ist braunrot, von fester Consistens und geringem Luftgehalt. Die Trachea und die grossen Bronchien sind stark injiciert. Die Bronchialdrüsen angeschwollen.

Culturen von der Pleura (linke), Lungen, Trachea, Bronchialdrüsen, Blut und Bauchorganen enthalten Staphylokokken in Reincultur.

Mikroskopische Untersuchung.

Der Process tritt als eine diffuse Infiltration und als Herde auf. An Stellen, die Veränderungen erstgenannter Art aufzuweisen haben, sind die Alveolen mehr oder weniger dicht von einem Exsudat, welches hauptsächlich aus Epithelzellen und Leukocyten gebildet ist, angefüllt. Die Ersteren sind hochgradig aufgequollen, unregelmässig, körnig zufallen samt meistens von den Wänden abgestossen. Vielfach sind sie zu riesenzellähnlichen Massen zusammen geschmolzen. Die Letzteren den hauptsächlichen Inhalt der Herde bildend sind vorzugsweise polynucleärer Natur, und ebenfalls im allgemeinen hochgradig zerfallen. In einigen Bronchien ist das Schleimhautepitthl in mehr oder weniger zusammenhängenden Stücken von den Wänden abgestossen.

In Schnitten, die in Flemming's Lösung fixirt und mit Safranin gefärbt sind, sieht man ausser zahlreichen Fettkügelchen hier und da einzelne Mitosen in Epithelzellen, die an den Alveolarwänden adhärent sind.

In Schnitten die nach Gram-Weigert gefärbt sind, sieht man sehr zahlreiche Kokken, die ausgezeichnet kräftig, regelmässig samt scharf gefärbt sind. Ohgleich die Bronchien enorme Massen von Kokken enthalten, findet man sie bloss ausnahmsweise in der Schleimhaut selbst. Man gewahrt ebenfalls zahlreihe Kokken in den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen samt in den Bronchialdrüsen.

Versuch X. 4 Tage.

Am 5. IX etwa um 12 Uhr 15 Min. Nachmittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Dosis und dieselbe Cultur wie beim Versuche VIII in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,850,0 wog und eine Temperatur von 33,9° C hatte injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 5. IX Abends 40,1; 6. IX 1,810; 39,9; 40,2. 7. IX 1,710; 38,8. 38,9. 8. IX 1,750; 39,4. 39,0. 9. IX 1,720; 39,2.

Das Kaninchen, welches sich vollkommen wohl zu fühlen schien, wurde am 9. IX etwa um 9 Uhr Vormittags durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleurahöhlen enthalten trübes, seröses Exsudat in geringen Menge. Der mittlere Lappen der rechten Lunge samt das untere Drittel des oberen Lappens der linken Lunge sind graubraun, von fester Consistens und luftleer. Der übrige Teil der Lungen ist hyperämisch, aber im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Die Trachea und die grossen Bronchien sind stark injiciert. Die übrigen Organe zeigen nichts Bemerkenswertes.

Culturen: Pleuren + Lungen + Trachea + (nebst anderen Bakterien) Blut und Bauchorgane —.

Mikroskopische Untersuchung.

Die alterirten Stellen zeigen hauptsächlich folgendes: Zwischen dem hyperämischen oder relativ intacten Gewebe, befinden sich mehr oder weniger zusammenhängende Partieen, deren Alveolen ein aus Epithelzellen und polynucleären Leukocyten zusammengesetztes Exsudat enthalten. Die Ersteren sind bedeutend überwiegend an Zahl, liegen meistenteils frei in den Alveolen, sind stark aufgequollen und körnig zrfallen. Die meisten der Letzteren sind hochgradig alterirt, so dass von denselben häufig bloss structurlose Massen nachgeblieben sind. Ausser obiggenannter Zellen kommen in den Alveolen in mehr oder weniger reicher Menge rote Blutkörperchen, und Detritus vor. Hierbei ist zu Bemerken, dass die Alveolen nur ausnahmsweise völlig gefüllt sind. Die Septa und das interstitielle Gewebe sind in geringen Grade kleinzellig infiltriert. Die Bronchien sind intact.

Man kann bloss eine unbedeutende Anzahl von Kokken nachweisen. Sie liegen hauptsächlich intracellulär und sind hochgradig alterirt. In den Bronchien kommen bloss hier und da einige Kokken vor. Weder in Lungengewebe selbst, noch in den Bronchialdrüsen konnte man sie entdecken.

Versuch XI. 21 Tage.

Am 5. IX um 2 Uhr Nachmittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Dosis und dieselbe Cultur wie beim Versuche VIII in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,950,0 wog und eine Temperatur von 39,0° C hatte injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 5. IX Abends 39,9.

Das Kaninchen starb am 26. IX nach Mittag.

Obduktionsbefund.

Die Pleuren sind glatt und glänzend. Die Plemahöhlen leer. Der obere Lappen der rechten Lunge ist braunrot, von fester Consistens und geringen Luftgehalt

An dem unteren Lappen sieht man einzelne Ecchymosen. Die Lungen sind im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Die Schleimhaut der Trachea und der grossen Bronchien ist blass. Die übrigen Organe zeigen nichts Bemerkenswertes.

Sämtliche Culturen verblieben steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten von dem oberen Lappen der rechten Lunge findet man die Alveolensepta nebst dem interalveolären Gewebe bedeutend verdickt und kleinzellig infiltrirt. Die Alveolen erscheinen als unregelmässige Hohlräume die teils leer, teils mit verschiedenem Exsudat gefüllt sind. So enthält ein Teil fast ausschliesslich Epithelzellen oder körnige Massen, in anderen treten Kleinzellen, Fibroblasten und fibrilläres Bindegewebe in den Vordergrund. Ein Teil dieser Bindegewebsfäden und Fibroblasten scheinen ihren Ursprung in den verdickten Alveolarwänden zu haben. An anderen Stellen wieder biegen sich die Alveolensepta in die Alveolenlumina hinein erweitern sich da allmählig und erfüllen dieselbe fast ganz. Das peribronchiale und perivasculäre Gewebe ist vielfach stark verdickt und kleinzellig infiltriert.

Bacterien konnten nicht nachgewiesen werden.

Gleichzeitig wurden noch 3 andere Kaninchen auf dieselse Weise wie bei VIII—XI infectirt. Das eine starb nach 10 Tagen (in der Nacht) mit bedeutenden Veränderungen in den Lungen, konnte aber nicht angewandt wenden, da sämtliche Culturen verunreinigt waren. Die beiden übrigen wurden nach resp. 35 und 45 Tagen getödtet, ihre Lungen zeigten weder makro- noch mikroskopisch etvas Bemerkenwertes.

59 Tage.

Versuch XII.

Am 20. IX um 9 Uhr Abends wurde mittelst der langen Kanüle 1,0 ccm. einer Staphylokokkenbouilloncultur in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,980,0 wog und eine Temperatur von 38,4° C hatte, injiciert Das Kaninchen, welches nach der Operation mit Ausnahme der Temperatursteigerung einiger Tage und eines Gewichtsverlustes nichts Bemerkenswertes zeigte, wurde am 19 XI gegen 8 Uhr. Vormittags durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Obduktionsbefund.

Die Pleuren sind glatt und glänzend. Die Pleurahöhlen leer. Der mittlere Teil des mittleren Lappens der rechten Lunge ist blassbraun, von fester Consistens und geringem Luftgehalt. Die Schnittfläche glatt; bei Druck auf dieselbe lässt

sich eine geringe Menge einer blutgefärbten Flüssigkeit auspressen. Die Lungen sind im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt.

Culturen von der Pleura, Lungen, Trachea und übrigen Organen sind steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In dem alterirten Lungenteile findet man abwechselnd hyperämisches oder relativ intactes Gewebe und Partieen, worin die Septa nebst dem interstitiellen Gewebe beteutend verdickt und die Alveolen in unregelmässige Hohlräume verwandelt sind. Ein Teil derselben enthält deutlich conturirte und gut gefärbte Epithelzellen, andere dagegen Zellen die mehr oder weniger hochgradig zerfallen sind. Der Inhalt anderer Alveolen besteht hauptsächlich aus einem rotgefärbten Bindegewebsnetze (van Gieson Präparat), in dessen Maschen zerfallene Zellen und Köniyer Detritus eingebettet sind. (Taf. X. Fig. 20).

In den übrigen Lappen kommen hier und da einige miliäre aus zerfallenen Epithelzellen und Leukocyten egebildete Herde vor.

Weder in den Lungen, noch in den Bronchialdrüsen konnte man Kokken emtdecken.

Gleichzeitig wurden noch 3 andere Kaninchen auf dieselbe Weise infectirt und nach resp. 5, 10 und 15 Tagen getädtet. Ihre Lungen zeigten weder makro- noch mikroskopisch etwas Bemerkenswertes.

Die bei der letzt genannten Serien angewandten Staphylokokken waren ungefähr von folgender Viwelenz: 0,$_{50}$ ccm. einer Bouilloncultur, die mit 2 ccm. physiologischer Kochsalzlösung verdünnt war, tödtete bei einer peritonealen Infection ein Kaninchen binnen cirka 48 Stunden.

Versuch XIII. 15 Minuten.

Am 12. X um 1 Uhr 30 Min. Nachmittags wurde mittelst der langen Kanüle 1,$_0$ ccm. einer Staphylokokkenbouilloncultur in die Trachea eines Kaninchens, von 1,500,$_0$ Gewicht und mit einer Temperatur von 38,$_4$ ^{0} C, injiciert.

Das Kaninchen wurde am 12 X um 1 Uhr 45 Min. Nachmittags durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Die Lungen waren makroskopisch von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt.

Culturen: Pleura-, Lungen und Trachea, + Blut und Bauchorgane —.

Mikroskopische Untersuchung.

Hier und da sieht man in den Alveolen vereinzelte aufgequollene Epithelzellen und polynucleäre Leukocyten. Eine grössere Anzahl, überwiegend intracellulärer Kokken sind vorhanden. Die Zellen, welche Bacterien enthalten, scheinen vornehmlich aufgequollene Epithelzellen zu sein.

In den Bronchialdrüsen konnten keine Kokken entdeckt werden.

Versuch XIV. 1 Stunde.

Am 12. X um 1 Uhr 20 Min. Nachmittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Cultur und Dosis wie beim vorhergehenden Versuche in die Trachea

eines Kaninchens, welches 1,750,0 wog und eine Temperatur von 38,8 ° C hatte injiciert.

Das Kaninchen wurde am 12 X um 2 Uhr 20 Min. Nachmittags durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obducirt. Culturen: Pleura-Lungen und Trachea + Blut und Bauchorgane —.

Die makro- und mikroskopischen Untersuchungen der Lungen und Bronchialdrüsen ergaben ungefähr dasselbe Resultat wie bei vorhergehengen Falle.

Etwa ehnlich verhielt sich ein Fall obducirt 4 Stunden nach der Infection.

8 Stunden.

Versuch XV.

Am 12. X um 12 Uhr 15 Min. Nachmittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Cultur und Dosis wie beim Versuche XIII in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,800,0 wog und eine Temperatur von 39,2 ° C hatte injiciert.

Das Kaninchen wurde am 12. X etwa um 8 Uhr 15 Min. Abends getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind glatt und glänzend. Die Pleurahöhlen leer. Die Lungen sind ein wenig injiciert, aber im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgekalt. Hier und da gewahrt man einzelne, kleine subpleurale Ecchymosen.

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten von verschiedenen Stellen der Lungen begegnet man hier und da einzelnen aufgequollenen, an den Alveolenwänden adhärenten, oder abgestossenen Epithelzellen, samt weissen und roten Blutkörperchen. Kokken fast gänzlich intracellulär gelagert und in geringer Zahl sieht man hier und da. In Schnitten von einer Bronchialdrüse fand man einige degenerirte intracelluläre Kokken.

12 Stunden.

Versuch XVI.

Am 12. X um 9 Uhr 30 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Cultur und Dosis wie beim Versuche XIII in die Trachea eines Kaninchens, welches 1,680,0 wog und eine Temperatur von 39,2 ° C hatte injiciert.

Das Kaninchen wurde am 12. X um 9 Uhr 30 Min. Abends durch einen Schlag auf den Kopf getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Die Lungen waren sowohl makro — als mikroskopisch völlig normal. Weder in den Lungen, noch in den Bronchialdrüsen honnten Kokken nachgewiesen werden.

Sämtliche Culturen waren steril.

20 Stunden.

Versuch XVII.

Am 12. X um 12 Uhr 30 Min. Nachmittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Cultur und dieselbe Dosis wie beim Versuche XIII in die Trachea eines

Kaninchens, welches 1,650,0 wog und eine Temperatur von 38,6 ° C hatte injiciert. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 12. X Abends 39,4. 13. X 1,590; 39,3.

Das Kaninchen wurde am 13. X etwa um 8 Uhr 10 Min. Vormittags getödtet und unmittelbar darauf obduciert.

Die Lungen waren makroskopisch ganz normal und die Culturen steril.

Mikroskopische Untersuchung.

Hier und da findet man in dem intacten Lungengewebe miliäre Herde, die aus einzelnen aufgequollenen und desqvamirten Epithelzellen, samt polynucleären Leukocyten zusammengesetzt sind. Kokken wurden nicht gefunden, trotz dem zahlreiche Präparate durchsucht und verschiedene Färbungsmetoden angewandt wurden.

Über den Grad der Virulenz der in den Versuchen XIII–XVII angewandten Staphylokokkenbouilloncultur sei erwähnt dass 3,0 ccm derselben intraperitoneal injiciert ein erwachsenes Kaninchen nicht tötete.

Versuch XVIII. 15 Minuten.

Am 30. X um 10 Uhr 45 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle 1,0 ccm einer Staphylokokkenbouilloncultur in die Trachea eines Kaninchens, von 1,500,0 gewicht und mit einer Temperatur von 39,1 ° C injiciert.

Das Kaninchen wurde am 30. X um 11 Uhr Vormittags getödtet und unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind glatt und glänzend. Die Pleurahöhlen leer. Die Lungen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Hier und da gawahrt man kleine Ecchymosen.

Culturen: Pleuren —, Lungen und Trachea +, Blut und Bauch-organe —.

Mikroskopishe Untersuchung.

In Schnitten von verschiedenen Stellen der Lungen findet man hier und da in Alveolen einzelne aufgequollene, teils an den Vänden adhärente, teils abgestossene Epithelzellen, samt polynucleäre Leukocyten.

Die in grosser Anzahl vorkommenden Kokken liegen fast ausschliesslich intracellulär und hauptsächlich in aufgequollenen Epithelzellen. Vielfach treten sie in solchen Mengen auf, dass die Zellen dadurch wie dunkelbläue Massen erscheinen, durch welche bloss kleine Partieen des Zellenprotoplasmas durchschimmern. (Gram Weigert Präparat.) In den Bronchialdrüsen fand man keine Kokken.

Ungefähr dasselbe Resultat gaben die Kaninchen, die resp. 1 und 4 Stunden nach der Infection obduciert wurden.

Versuch XIX. 8 Stunden.

Am 31. X um 9 Uhr 15 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Dosis und Cultur wie beim Versuche XVIII in die Trachea eines Kaninchens, von 1,730,0 Gewicht und mit einer Temperatur von 38,8 ° C injiciert.

Das Kaninchen wurde am 30. X um 5 Uhr 15 Min. Nachmittags getödtet und unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind feucht glänzend. Die Pleurahöhlen leer. Die Lungen sind stark blutgefüllt, aber im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt. Hier und da sieht man ziemlich grosse subpleurale Ecchymosen. Die Trachea und die grossen Bronchien sind stark injiciert.

Culturen: Pleuren —, Lungen +, Trachea + (nebst anderen Bakterien) Blut und Bauch-organe —.

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten von verschiedenen Stellen der Lungen, welche nach van Gieson gefärbt sind, sieht man einzelne oder auch kleinere Gruppen von Alveolen, die mit einem Gelbgefärbten Exsudat gefüllt sind; in denselben liegen recht zahlreiche polynucleäre Leukocyten und aufgequollene Epithelzellen eingebettet. Die Septa sind aufgequollen und die kapillaren hochgradig blutgefüllt. Hier und da in den Alveolen sieht man grössere Blutanhäufungen.

In Schnitten nach Gram-Weigert gefärbt sieht man in den Alveolen grosse Massen von Kokken, die überwiegend kräftig, regelmässig und scharf gefärbt sind.

Ebenfalls sind sie in dem Lungengewebe, in den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen samt in den Bronchialdrüsen zahlreich vertreten.

Ungefähr dasselbe Resultat wurde bei der makro- und mikroskopischen Untersuchung der Lungen des Kaninchens erzielt, das 12 Stunden nach der Infection obducirt wurde.

Von der Pleura, Lungen, Blut und Bauchorganen wurden Staphylokokken in Reincultur gewonnen.

Versuch XX.

Am 31. X um 11 Uhr 30 Min. Vormittags wurde mittelst der langen Kanüle dieselbe Cultur und Dosis wie beim Versuche XVIII in die Trachea eines Kaninchens von 1,930,0 Gewicht und mit einer Temperatur von 38,6 ° C injiciert. Die Temperatur 31. X Abends 40,3.

Das Kaninchen wurde am 1. XI etwa um 7 Uhr Vormittags tot gefunden und unmittelbar darauf obduciert.

Obductionsbefund.

Die Pleurahöhlen enthalten blutiges, seröses Exsudat in geringer Menge. Die Lungen sind hochgradig ödematös. Die Schnittfläche glatt. Bei Druck auf dieselbe lässt sich reichlich eine schäumende, blutgefärbte Flüssigkeit auspressen. Die Trachea und die grossen Brochien sind stark injiciert. Die Bronchialdrüsen sind angeschwollen.

Culturen: Pleuren, Lungen, Blut und Bauchorgane +; die Trachea ist verunreinigt.

In Schnitten von verschiedenen Stellen der Lungen findet man die Alveolen stark erweitert und von gelben körnigen Massen angefüllt. (van Gieson Präparat.) Bloss hier und da sieht man eine grössere Anhäufung von polynucleären Leukocyten und aufgequollenen desqvamirten Epithelzellen. Die Alveolensepta sind ziemlich stark kleinzellig infiltriert.

Schnitte nach Gram-Weigert gefärbt sind förmlich übersät mit Kokken, die bis auf wenige Ausnahmen in Alveolen und in dem interalveolären Gewebe frei liegen. Die peribronchialen und perivascälären Lymphräume sind propfförmig mit kräftigen, regelmässigen, scharf gefärbten Kokken gefüllt.

In den Bronchialdrüsen findet man ebenfalls zahlreiche Kokken.

Als Controlle für die Virulenz der zudieser Serie angewandten Staphylokokkenbouilloncultur, wurde davon 0,50 ccm + 1,0 ccm physiologischer Kochsazlösung in das Peritoneum eines erwachsenen Kaninchens eingespritzt. Es starb nach cirka 18 Stunden und wurde von dem Peritoneum, Blut und inneren Organen Staphylokokken in Reincultur gewonnen.

Um zu prüfen in wifern die Flüssigkeit, in welcher die Kokken gezüchtet worden d. h. Bouillon im Stande wäre in den Lungen pathologische Veränderungen hervorzubringen, wurde 1,0 ccm genannter Flüssigkeit in die Trachea von 4 Kaninchen eingespritz, welche dann nach resp. 1 und 3 Tagen getödtet wurden. Bei einer mikroskopischen Untersuchung der Lungen fand man bloss hier und da in den Alveolen einige aufgequollene Epithelzellen, samt weisse und rote Blutkörperchen.

Im ganzen wurden 38 intratracheale Versuche mit Staphylokokken angestelt. Unter diesen fand man mehr oder weniger deutliche Veränderungen bei 25.

Der pathologische Process trat wie ersichtlich, als diffuse Infiltration und in Herdform auf. Die Erstere beginnt mit dem Aufquellen des Alveolarepithels und der Auswanderung von Leukocyten. Die Letzteren nehmen allmählig zu, so dass sie nach den ersten oder folgenden 24 Stunden die anderen Zellen an Zahl über zu treffen scheinen. Schon während der ersten 24 Stunden macht sich eine Degeneration der selben geltend, welche sich im Zerfallen des Protoplasmas und oftmals auch der Kerne zeigt. Je dichter an einander gelagert die Leukocyten sind, desto früher und mehr ausgeprägt scheint der Zerfall zu sein. Während dieselben während dieser Zeit im Präparate zeimlich gleichmässig verteilt vorgefunden werden, gewahrt man sie späterhin hauptsächlich in Form von Herden, die dann von dem sie umgebenden Gewebe scharf abgegrenzt sind. Dieselben, die hauptsächlich aus polynucleären, Leukocyten bestehen werden allmählig zu structurlose körnige Massen umwandelt. Nachdem die Herde einmal diese Beschaffenheit angenommen haben verändern sie ihr Aussehen nicht erheblich, statt dessen treten in dem die Herde umgebenden

Gewebe, bemerkenswerte Veränderungen auf. In demselben gewahren wir nämlich Fibroblasten, welche allmählig in Bindegewede übergehend eine mehr oder weniger breite, kleinzellig infiltrierte, samt zerfallene Zellen einschlissende Bindgewebeszone bilden.

Die von Bonome [1]) angegebene hämorrhagische Zone um den Herden habe ich nicht constatiren können, im Uebrigen stimmen meine Resultate mit den senigen überein, was die Herde in den früheren Stadien betrifft.

Die Epithelzellen in dem diffus infiltrierten Gewebe quellen nach und nach auf und werden in grosser Menge von den Alveolarwänden abgestossen. Während die Leukocyten in den ersten Tagen in den Vordergrund treten, verändert sich das Verhältniss so, dass die Epithelzellen hiernch vorherrschen. Schon am sechsten bis zum achten Tage ist die Anzahl der Leukocyten oft so reducirt, dass man nur hier und da eine grössere Anzahl von ihren entdeckt.

Wenn man auch schon in den ersten Stunden nach der Injection hochgradig aufgequollene und zerfallene Epithelzellen erblickt, verbleiben jedoch die meisten während der nächsten Tage intact, in dem sie ihr homogenes Aussehen beibehalten, gut gefärbt und deutlich begrenzt sind. Nach und nach tritt jedoch eine deutliche Degeneration ein, deren Verlauf sich ungefähr in folgender Weise gestaltet: Das Zellenprotoplasma verliert seine deutliche Begrenzung, indem es in eine körnige Masse zerfällt. Der Zerfall ereicht allmählig auch den Kern, den am meisten resistenten Teile der Zellen, wobei er den grössten Teil seines Chromatins verliert. In Folge dessen tritt die Zelle in äusserst lose zusammengefügten, körnigen Massen auf, den schattenhaft sich abzeichnenden Kern enthaltend. Anstatt dieser Degenerationsform, welche die gewöhnlichste ist, sieht man bisweilen, das Zellen, welche ihre Begrenzung und ihr homogenes Aussehen beibehalten haben, sich verdünnen, so dass sie wie äusserst dünne Bildungen erscheimen, dieselben enhalten den Kern, in Form eines feinen Ringes mit darin liegendem Körnern. Häufig sieht man auch zahlreiche Zellen, die zu Reisenzellähnlichen Bildungen zusammengeschmolzen sind. Viele der zerfallenen Zellen scheinen dunkle glänzende Körner zu enthalten. Die Zellen werden in demselben Verhältnisse, wie sie degeneriren, von den Wänden abgestossen, so das in Fällen, die 4—6 Tage nach der Injektion untersucht worden, die mehrzal der Zellen in der Alveolen lumina frei liegen.

---

[1]) Bonome, Beitrag zum Studium des Lungenbrandes. Deutsche med. Wochenscrift. 1886 pag. 932.

Ueber die Rolle der Epithelzellen bei dem pneumonischen Processe sind die Ansiechten sehr geteilt. So sagen z. B. Friedländer [1]) und Unverricht [2]) dass die genannten Zellen sich dabei völlig passiv verhalten. Gleichfalls äussert Frey [3]) „das Alveolarepithel nehme bei diesen Vorgängen einen mehr passiven Anteil durch Trübung, Schwellung und Abgabe stark granulirter Zellen". Gegen diese Auffasung haben sich Sommerbrodt [4]), Dreschfeld [5]), Verraguth [6]), Feuerstack [7]) und Aufrecht [8]) ausgesprochen; sie sind der Ansicht dass die Epithelzellen bei dem pneumonischen Processe aktiv wirksam sind. Als einen Beweis führen sie unter anderem das Vorhandensein, der in Teilung begriffenen Epithelzellen an.

Auch ich habe in Epithelzellen der alterirten Partieen Mitosen nachweisen können.

Ausser oben genannter Zellen, sind in den pneumonisch infiltrirten Partisen kleinere oder grössere Anhäufungen von roten Blutkörperchen, samt körniger Detritus vorhanden. Das peribronchiale und perivasculäre Gewebe ist meistens verdickt und kleinzelleg infiltriert.

Mit dem Eintretem oben genannter Veränderungen hat der Process sein höhe Stadium erreicht, wornach der Alveolarinhalt immer mehr zerfällt und verschwindet und die Lungen oft wieder ihre ursprüngliche Beschaffenheit annehmen.

Häufig jedoch schreitet der Process noch weiter fort. Dann treten einzelne oder zu Balken vereinte Fibroblasten aus den Alveolarwänden in die Alveolenlumina hinein, so dass sie dieselben manchmal fast gänzlich ausfüllen. Ein anderes Mal wieder sieht man einzelne feine Bindegewebsfäden aus den Alveolarvänden in die Alveolen dringen, und zwischen den dort befindlichen zerfallenen Zellen verlaufend, einen mehr oder weniger dichten Bindegewebsnetze bilden.

Während, wie wir sahen, die letztbeschriebenen Veränderungen hauptsächlich in den Alveolen localisirt waren, finden mir bei anderen Fällen oder an ande-

[1]) Friedländer: Untersuchungen über Lungenentzündung 1873 p. 14.

[2]) Unverricht: Studien über die Lungenentzündung I. D. 1877 p. 32.

[3]) Frey, nach Aufrecht citirt: Die Lungenentzündungen 1897 pag. 16.

[4]) Sommerbradt: Hat das in die Luftwege ergossene Blut ätiologische Bedeutung für die Lungenschwindsucht? Virchow's Arch. Bd. 55 p. 180.

[5]) Verraguth: Ueber Verändrungen des Lungenepithels bei künstlich hevorgerufenen pneum. Process. Virchow's Arch. Bd. 82 p. 255.

[6]) Dreschfeld nach Verraguth p. 240.

[7]) Freuerstack nach Aufrebht p. 14.

[8]) Aufrecht: Die Lungenentzündungen 1897 p. 19.

ren Stellen dagegen hauptsächlich das interalveoläre Gewebe alterirt. Da wo der Process am weitesten vorgeschritten ist, erscheinen die Alveolensepta nebst dem interalveolären Gewebe wie breite aus Bindegewebe und Fibroblasten gebildete, samt an Kleinzellen reiche Balken. Die Alveolen haben dadurch ihr typisches Aussehen verloren und stehen als unregelmässige, Hohlräume da. Hierdurch ist die Lungengewebestructur an bedeutenden Strecken verloren gegangen und anstatt dessen presentiren sich diffuse, aus verschiedenen Gewebeelementen zusammengesetzte Felder.

Das peribronchiale und perivasculäre Gewebe ist oft stark kleinzellig infiltriert und mehr oder werniger hochgradig verdickt. Fibrin konnte nicht nachgeweisen werden.

Untersucht man die Lungen 15 Minuten nach einer intratrachealen Injection, möglichst virulenter Staphylokokken, findet man diese hauptsächlich intracellulär und zwar überwiegend in aufgequollenen, an den Wänden adhärenten oder abgestossenen Epithelzellen; in weit geringerer Menge dagegen in den polynucleären Leukocyten.

Während dieses Bild sich binnen der 4 ersten Stunden nicht erheblich verändert, findet man schon 8 und noch deutlicher 12 Stunden nach der Injection dass die extracellulären Kokken nicht nur zahlreicher als in der früher untersuchten Fällen vertreten sind, sondern dass sie sogar in reichlicherem Maasse als die intracellulären sich vorfinden. 20—40 Stunden nach der Injection, innerhalb welchem Zeitpunkte die Tiere gewöhnlich sterben. ist das Lungengewebe oft förmlich übersät mit Kokken, welche fast ausschliesliech extracellulär liegen. Zugleich haben die in den früheren Stadien vorhandenen unregelmässigen und ungleichmässig gefärbten Kokken an Zahl abgenommen.

Haben die Tiere dagegen die erste heftige Infection überlebt und sind hiernach getödtet worden, oder auch spontan gestorben wornach in der Regel ausgebreitete Veränderungen in den Lungen vorgefunden wurden, sind die Kokken je mehr intracellulär je länger die Krankheit gedauert hat. Die längste zeit im welcher Kokken überhaupt nachgewiesen werden könnten, war etwa 8—12 Tage.

Bei Anwendung einen weniger virulenten Cultur sind die intracellulären Kokken während dem ganzen Verlaufe der Krankheit vorherrschend und verschwinden zugleich in kurzer zeit (2—4 Tage) aus den Lungen. Sind die Tiere wiederum mit Kokken eines möglichst niedrigen Virulenzgrades infectiert

findet man in den 4 ersten Stunden im wesentlichen dasselbe Verhältniss. wie bei der Anwendung einer möglichst virulenten Cultur; d. h. die meisten der so zahlreich vorhandenen Kokken liegen intracellulär, hauptsächlich in den Epithelzellen.

Aber nach dieser Zeit geht die Entwicklung in entgegengesetzter Richtung fort; die Kokken nehmen allmählig an Zahl ab, liegen wenn möglich noch mehr intracellulär und sind der Form nach bedeutend unregelmässiger und schlechter gefärbt, als in den zuerst untersuchten Fällen. In Snitten können die kleinen Differensen des Integritetsgrades der Kokken nicht so gut wahrgenommen werden, wie in den Ausstrichpräparaten mit Lungensaft. 12—24 Stunden nach der Injection sind die Kokken gewöhnliech völlig — aus den Lungen verschwunden.

In den herdförmig infiltrierten Partieen sind die Kokken in den früheren Stadien hauptsächlich in den centralen Teilen gelegen, jedoch je älter der Herd wird, um so mehr nimmt die Zahl der Kokken in den centralen Partieen ab, bis sie völlig von dort verschwinden, während die peripheren Teile noch ziemlich viele solche enthalten. Allmählig wird die Zone, welche Kokken aufweist immer schmäler und nähert sich je mehr und mehr der Peripherie. Zuletzt finden vir sie nur noch an den Uebergangsstellen zu den sie umgebenden Gewebe. In allen Stadien trifft man in den Herden reichlich extracelluläre Kokken an, welche wennigsten theilweise in Zellen eingeschlossen gewesen sind und durch Zerfall dieselben wieder frei geworden. Man findet hier nämlich reichlich extracelluläre Kokken, während die in dem diffus infiltrierten Gewebe desselben Präparates vorkommenden fast ausschliessliech intracellulär liegen und zwar in einem Zeitpunkte, wo die Kokken im allgemeinen intracellulär aufzutreten pflegen.

Obige Beschreibung von dem Verhalten der Kokken in den Lungen weicht in gewisser Beziehung von dem Resultate, welches andere Verfasser erlangt haben, ab.

So sagen Prudden et Northrup [1]) dass sie bereits 12 Stunden nach der Infection keine Kokken in den Lungen haben nachweisen können. Gleichfalls hebt Fleck [2]) hewor, dass bloss in den ersten 24 Stunden Kokken nachgewiesen wurden und waren dieselben hauptsächlich intracellulär. Läehr [3]), welcher während der ersten Woche nach der Infection Staphylokokken auf mikros-

[1]) Prudden et Northrup The american Journal of the medical sciences 1889 p. 574.
[2]) Fleck l. c. p. 14.
[3]) Laehr Ueber den Untergang des Staphylokokkus pyogene saurens. I. D. 1887.

kopischem Wege nachweisen konnte, schreibt; „schon wenige Stunden nach der Infection sind gar keine Kokken extracellulär mehr zu finden".

Dass genannte Verfasser die Kokken während dem ganzen Verlaufe der Krankheit fast ausschliesslich intracellulär vorgefunden haben, dass sie dieselben weder in dem Lungengewebe noch in den Lymphgefässen entdecken konnten und dass sie, wie Prudden et Northrup und Fleck dieselben aus den Lungen schnell verswinden sahen, muss man, glaube ich dem Umstande zuschreiben, dass bei den Versuchen Kokken von sehr gringem Virulenzgrade angewandt wurden.

Aus derselben Ursache fielen wahrscheinlich, sämmtliche von Dürck angestellte Versuche negativ aus.

Die Uebereinstimmung der von den genannten Verfassern gewonnenen Resultate mit denen von den meinigen, welche mit Kokken eines niedrigen Virulenzgrades angestellt sind, scheint diese Vermutung zu bestätigen.

Es ist auffallend, wie selten man in den Bronchialwänden Kokken entdecken kann, wenn auch die Lumina grosse Massen derselben enthalten. Es beruht wohl darauf, dass der Bronchialschleim, wie Göbell [1]) gezeigt hat ein schlechtes Nährmedium für Bacterien ist.

In Bezug auf die Möglichkeit der Strepto — und Staphylokokken aus den Lungen in die Bronchialdrüssen überzugehen sagt Laehr: [2]) „— — dagegen dringen, soweit unsere Erfahrungen reichen, auf dem Lymphgefässwege kein Kokken ein". Wysocowicz [3]) äussert hierüber wie folgt: Während Bacillus subtilis etc. immer in den Bronchialdrüsen gefunden worden, treten die Staphylokokken aber nur in sehr vereinzelten Exemplaren auch in den Bronchialdrüsen auf; es ist jedoch mehr Ausnahme als Regel. Diese Verschiedenheit steht ohne Zweifel im Zusammenhang mit der gewebsreizenden Eigenschaften der Spaltpilze. Je mehr die Bacterien das Gewebe reizen, auf desto grösseren Widerstand stossen sie bein Uebergang in die Bronchialdrüsen".

Bei meinen eigenen Versuchenen habe ich die Staphylokokken oft in die Bronchialdrüsen übergehen gesehen.

---

[1]) Göbell: Ueber die Infektion der Lungen von den Luftwegen aus. I. Diss. 1897.

[2]) Laehr. l. c. p. 22.

[3]) Wysocwicz, Mitteilungen aus Dr. Brehmer's Heilanstalt für Lungenkranke in Görbersdorff 1889.

Als Beweis für einen directen Uebergang der Kokken aus den Lungen in die Bronchialdrüsen, kann angeführt werden, dass es uns geglückt ist deren Wanderung aus den Alveolen, längs den peribronchialen und perivasculären Lymphräumen bis in die Drüsen zu verfolgen. Einen directen Uebergang dieser Kokken in die Capillaren der Alveolarwände haben wir dagegen nicht nachweisen können. Inwiefern in den Fällen, in denen eine allgemeine Infection eingetreten ist, dieselbe durch die Operationswunde, oder durch die Lymphwege vermittelt wird oder vielleicht mehr direkt durch die Blutwege lässt sich nicht mit Sicherheit bestimmen

II. Inhalations versuche.

Die Anordnung der Versuche war folgende: die Kaninchen wurden in einen für den Zweck construirten kupfernen Kasten von der Grösse, dass 6 Kaninchen bequem darin Platz finden konnten, gebracht. In dem Deckel desselben befand sich eine Öffnng für das Thermometer. Von der Mitte der einen Seite ging ein etwa 5 cm. im Durchmesser haltendes Rohr aus, das aus mehreren ineinander verschiebbaren Teilen bestand, wodurch es nach Bedarf verlängert oder verkürzt werden konnte. Dieses mündete in einen kleineren Kupferraum. In demselben befand sich ein gewöhnlicher Inhalationsapparat, der so gestellt war, dass die durch die Vereiningung des aus dem Kessel ausströmmenden Wasserdampfes und der Bacterienbouillon vom Glase, entstehende Staubwolke direct in das Rohr eindringen und sich von dort im Raume, in dem sich die Kaninchen befanden, ausbreiten konnte.

Trotz wiederholter Versuche und Anwendung grosser Dosen Bacterien gelang es mir nicht durch Inhalation allein die Lungen meiner Versuchstiere anzugreifen. Ich war darum gezwungen nach einem Mittel zu suchen, mit dessen Hülfe ich möglicherweise leichter ein Positives Resultatet erringen konnte. Am nächsten schien zu liegen die Bacterien mit einem reizenden Stoffe zu vermischen, um ihr Eindringen in die Lungen zu erleichtern. Von den vielen verschiedenen Stoffen und Verfarungsweisen, die zu dem Zwecke versucht wurden, schien mir das beste Resultat dadurch erreicht zu werden, dass die kaninchen erst äusserst fein verteiltes Holzkohenpulver einathmen mussten und darauf Staphylokokken bouillonkultur.

As Beispiel für die dadurch gewonnenen Resultate möge folgende Serie dienen.

N:o 6.

Am 25 X wurden 6 Kaninchen XXI—XXVI in den Apparat gesetzt, worauf äussert fein verteiltes, steriles Kohlenpulver hineingestäubt wurde. Nach 15 Minuten wurde das Kaninchen XXVI herausgenommen vorauf 200 ccm einer 24 Stunden alten Staphylokokken bouilloncultur zerstäubt wurde.

26. X und 27 X wurde wieder 200 ccm Bouilloncultur zerstäubt.

29 X bekamen die Kaninchen während 15 Minuten Kohlenpulver einzuatmen worauf das Kaninchen XXVI herausgenommen und 200 ccm Bouilloncultur zerstäubt wurde.

5 XI, 14 XI und 18 XI wurde 100 ccm. Bouilloncultur zerstäubt.

Während der ganzen Zeit zeigten die Kaninchen nichts Bemerkenswertes, bis auf eine Gewichtsabnahme und Temperatursteigerung während einiger Tage. Davon starben XXI am 30. XI; XXII am 5 XI und XXIV am 12 XI. Getödtet wurden XXIII am 18. XI; XXV am 10 XII und XXVI am 24. XI.

Versuch XXII.

Gewicht und Temperatur am 25. X 1980; 38,4 (vor der Inhalation) und am 5. XI 1600; 37,7.

Obductionsbefund.

Die pleuren sind glatt und glänzend, die pleurahöhlen leer. Der grösste Teil des oberen und mittleren Lappens der rechten Lunge sind braunrot, von fester Consistens und luftleer. Die übrigen Partieen sind stark hyperämisch, aber im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalen Luftgehalt. Die Tracha und die grossen Bronchien sind injiciert. Die Bronchialdrüren sind angeschwollen. Die übrigen Organe zeigen nichts Bemerkenswertes.

Culturen: Pleuren — Lungen + Trachea +, Drüse (linke) + Blut und Bauchorgane —.

Mikroskopische Untersuchung.

In den Makroskopisch infiltrirten Partieen sieht man innerhalb des hyperämischen oder relativ intacten Gewebes kleine oder grössere Alveolargruppen die mit aufgequollenen und körnig zerfallenen Epithelzellen Leukocyten und roten Blut köperchen gefüllt sind. Die Alveolensepta sind bedeutend aufgequollen und kleinzellig infiltrirt. Die Bronchien sind intact, das peribronchiale und perivasculäre Gewebe ist hier und da verdickt und kleinzellig infiltrirt.

In Schnitten, mit Löfflers Metylenblau oder nach Gram—Weigert gefärbt, wurden reichlich, einzelne, oder gruppenweise Kokken gefunden, die überwiegend intracellulär lagen und mehr oder weniger hochgradig alterirt waren, Spärlich waren sie in den Bronchien vertreten, dagegen reichlicher in den Bronchialdrüsen. In den Lungen der übrigen Kaninchen, welche makrokopisch von normalen Beschaffenheit waren, entdeckte man nur hier und da in den Alveolen einzelne aufgequollene Epithelzellen und zerfallene Leukocyten, wobei man bisweilen eine geringgradige kleinzellige Infiltration des interstitiellen Gewebes wahrnehmen konnte. Kokken konnten nicht nachgewiesen werden.

Am 12 XI wurden 6 Kaninchen XXVII—XXXII in den Apparat gesetzt, worauf während 15 Minuten in verschiedenen Reprisen steriles Kohlenpulver hineingestäubt wurde.

Das Controlkaninchen XXVII wurde darauf herausgenommen und 200 ccm. Staphylokokkenbouilloncultur zerstäubt.

15 XI; 17 XI; und 21 XI wurde weider 200 ccm. Bouilloncultur zerstäubt. Die Kaninchen, weche bis auf eine geringe Temperatursteigerung oder kleinere Veränderungen im Körpergewicht nichts Bemerkenswertes zeigten, wurden nach bestimmten Zeiten getödtet, nämlich XXVII am 25 XI, XXVIII am 30, XI; XXIX am 23, XII; XXX am 27. XII; XXXI am 16. XII; XXXII am 10 XII.

Makroskopisch konnte in den Lungen nichts Bemerkenswertes aufgewiesen werden, bis auf einzelne subpleurale Ecchymosen oder eine geringfügige Hyperämie.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungen, traten recht bemerkenswerte Veränderungen hervor bei XXIX und XXXI.

Das Kaninchen wurde am 21. XII getödtet und unmittelbar darauf obducirt. Snitte von verschiedenen Stellen der Lungen, die nach van Gieson gefärbt zeigen an zahlreichen Stellen das interalveoläre Gewebe durch Fibroblasten Leukocyten und rothe Blutkörperchen bedeutend verdickt. Diese Partieen gehen ohne scharfe Grenze in intactes oder emfycematöses Gewebe über.

Weder in Culturen noch in Schnitten konnten Bacterien nachgewiesen werden.

Das Kaninchen XXXI wurde um 16 XII am I Uhr Abends getödtet und unmitterbar darauf obducirt. In Schnitten von den oberen, als auch unteren Lappen findet man an verschiedenen Stellen einzelne, oder einige neben einander gelegene Alveolen, welche ein aus verschiedenen Zellen und körnigen Detritus gebildetes Exsudat, oder auch ein Netzwerk von feinen roten Bindegewebsfäden, zwichen welchen zerfallene Zellen engebettet biegen, enthalten (van Gieson Präparat). Das interstitielle Gewebe ist hier und da bedeutend verdickt und kleinzellig infiltrirt.

Weder in Culturen noch in Schnitten konnten Bacterien nachgewiesen werden.

Die Inhalationsversuche haben in gewisser Hinsicht recht beachtungswerte Resultate ergeben. So sahen wir, dass durch die Kokken allein, keine Infection in den Lungen heworgerufen werden konnte, wohl daher, dass die grösste Anzahl der Kokken, welche die Kaninchen gezwungen werden einzuatmen in den oberen Luftwegen verbleiben und nur eine geringe Menge in die Alveolen eindringen. Unter solchen Verhältnissen können die Lungen leicht ihre Fähigkeit eingedrungene Bacterien zu vernichten, geltend machen, weshalb keine Infection zu Stunde kommt. Wir sahen ferner, wie ebenfalls eine relativ geringgradige Läsion des Lungengewebes, hier durch Kohlenpartikelchen hervorgerufen, genügt, den Kokken zu erleichten in demselben festen Fuss zu fassen.

Hierbei müssen wir jedoch die Kohlenpartikelchen nur als ein unterstü-

tzendes Moment betrachten, denn sowohl Wysokowicz's [1] und Dürcks's [2]) als auch meine eigenen Untersuchungen zeigen nämlich, dass man recht bedeutende Mengen Kohlenpulver in die Lungen von Kaninchen einführen kann, ohne dadurch etwaige Veränderungen zu Stande zu bringen.

In bedeutend geringerem Grade als wie bei den intratrachealen Versuchen treten hier die Veränderungen in einer herdförmigen Anordnungen hervor.

III. Intrathoracale Injektionen in die Lungen.

Um Kokken direct in das Lungengewebe überzuführen, wurde eine begrenzte Stelle des Thorax rasirt; diese Stelle wurde gewöhnlich so gewählt, dass sie wo möglich irgend einer Partie eines der unteren Lappen entsprach. Dann wurde unter Beobachtung antiseptischer Vorsichtsmaassregeln ein kurtzer Schnitt durch Haut und Muskeln bis an die Pleura gemacht; durch diese wurde darauf vorsichtig eine feine Pravaz'sche Nadel ist das Lungengewebe gestochen und 0,25 bis 0,50 ccm Bacillencultur hineingespsitzt. Nach der Injection wurde die Stelle mit starker Lysollösung gewaschen und durch Naht vereint.

Diese Versuchsanordnung wurde bloss bei einer Serie von 7 Kaninchen angewandt, denn es zeigte sich bald, dass diese Art die Lungen anzugreifen nicht zweckentsprechend war. Dann die meisten Versuchstiere starben an Pleuritiden, ohne dass sich gleichzeitig Veränderungen in den Lungen nachweisen liessen.

IV. Intratracheale Versuche in Verbindung mit künstlicher Abkühlung der Tiere.

Nahdem ich durch zahlreiche intratracheale Versuche eine gewisse Erfahrung darüber gewonnen zu haben glaubte, wie häufig ungefähr man durch dieses Verfahren allein positive Resultate zu erwarten hat wollte ich ergründen, welchen Einfluss gewisse prädisponirende Momente auf den Verlauf des Processes ausüben können. In dieser Hinsicht, glaubte ich dass sei die Auf-

[1]) Wysokowicz l. c. p. 331.
[2]) Drück l. c. p. 439.

merksamkeit in erster Linie darauf zu richten, welche Rolle eine allgemeine oder locale Abkühlung des Tieres spielen könnte.

Zu diesem Zwecke verfuhr ich auf folgende Weise: Die eine Thoraxhälfte einer Anzahl Kaninchen wurde rasirt, worauf sie auf die übliche Weise intratracheal mit Staphylokokken infectirt wurden. Unmittelbar nach der Operation, bisweilen auch vor desselben wurde auf der rasirten Seite einiger Kaninchen ein Eisbeutel festgebunden; sodan hielt man die Tiere eine kürzere oder längere Zeit in einer Temperatur, die zwischen O bis 14 ° C variirte. Eine Anzahl anderer Kaninchen wieder wurde auf dieselbe Weise behandelt, nur mit dem Unterschiede, dass kein Eisbeutel zur Anwendung kam. Als Controlle wurden bei den meisten Versuchsserien eine Anzahl Kaninchen auf die oben erwähnte Weise den Kälteeinflusse, ausgesetzt, ohne dass man sie mit Kokken infectirte. Als Beispiel für die gewonnenen Resultate sei folgende Versuchsserie angeführt.

Versuch XXIII.

Den 21. XII etwa um 10 Uhr 30 Min. Vormittags wurde in die Trachea des Kaninchens XXXIII, welche 1850,0 wog und eine Temperatur von 38,2 ° C hatte, 1 ccm. Staphylokokkenbouilloncultur injiciert. Darauf wurde der Eisbeutel angelegt und dabei auf obig erwähnte Weise verfaren. Gewicht und Temperatur nach der Operation: 21. XXII — Abends 40,3 22 XII 1800; 40,1 39,9 23 YII 1650 38,4. Das Kaninchen wurde am 23. XII vor Mittags tot getunden und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleurahöhlen enthalten eine trübe, seröse Flüssigkeit in geringer Menge. Die oberen Hälften der unteren Lungenlappen samt der rechte obere Lungenlappen sind braunrot, von fester Consistens und luftleer. Bei Druck, lässt sich eine unbedeutende Menge eines trüben, serösen Exsudats auspressen. Die übrigen Teile zeigen ausser einzelner, kleiner, subpleuraler Ecchymosen nichts Bemerkenswertes. Die Bronchialdrüsen sind angeschwollen. Die übrigen Organe blutgefüllt.

Culturen: Pleura, Lungen, Trachea, Blut und Bauchorgane +.

Mikroskopische Untersuchung.

In den hepatisirten Teilen findet man abwechselnd relativ intactes Gewebe und kleinere oder grössere zusammenhängende Partieen, deren erweiterte Alweolen mit einem hauptsächlich aus Epithelzellen und Leukocyten gebildetem Exsudate gefüllt sind. Das sie umgebende Gewebe ist oft hyperämisch oder emfysematös. Die Alveolensepta sind aufgequollen und kleinzellig infiltrirt, die Capillaren hochgradig blutgefüllt.

In einigen Schnitten, die nach Gram-Weigert gefärbt sind, kann man besonders zahlreiche sowohl extra als auch intracelluläre Kokken nachweisen; ein grosser Teil derselben ist äusserst kräftig und scharf gefärbt. Auch die peribronchialen und perivasculären Lymphräume, samt die Bronchialdrüsen enthalten zahlreiche Kokken.

Versuch XXIV.

Um 10 Uhr Vormittags wurde mit dem Kaninchen XXXIV, welches 2,300,0 wog und eine Temperatur von 39,9 ° C hatte auf dieselbe Weise wie mit dem vorhergehendem verfahren. Das Kaninchen, welches sich wohl zu fühlen schien, wurde am 29. XII um 1 Uhr Nachmittags durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind trocken und glänzend, die Plenrahöhlen leer. Die untere Hälfte des rechten unteren Lungenlappens ist mit Ausnahme der emfysematösen Ränder blassbraun, von fester Consistens und luftleer. Die Schnittfläche glatt; bei Druck auf dieselbe lässt sich eine geringe Menge einer trüben, serösen Flüssigkeit auspressen. Die Lungen sind im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt.

Culturen: Pleura — Lungen + Trachea + (nebst anderen Bacterien) übrige Organe —.

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten von den hepatisirten Teilen des rechten unteren Lungenlappens, präsentirt sich der pathologische Process als eine diffuse Infiltration, mit in derselben befindlichen, begrenzten Herden. Die ersteren entahlten hauptsächlich aufgequollene, schlächt gefärbte, samt körnig zerfallene Epithelzellen; die letzteren dagegen vorzugsweise hochgradig degenerirte Leukocyten. Die Alveolensepta und das peribronchiale Gewebe sind an verschiedenen Stellen verdickt und kleinzellig infiltrirt. In einigen Bronchien ist das Schleimhautepithel zerfallen und in zusammenhängenden Stücken von den Wänden abgestossen.

In dem diffus infiltrirten Gewebe, konnten keine Kokken nachgewiesen werden, dagegen fand man dieselben in bedeutender Menge in den peripheren Teilen der Herde. Diese varen teils intra- teils extracellulär gelagert und wiesen einen hohen Degenerationsgrad auf.

Versuch XXV.

Gegen 11 Uhr 30 Min. Vormittags wurde das Kaninchen XXXV, welches 1,950,0 wog und eine Temperatur von 38,8 ° C hatte auf dieselbe Weise wie die beiden vorhergehenden infektiert, aber wurde es 5 Stunden bei — 2 ° C ohne Eisbeutel gehalten. Das Kaninchen, welches in Bezug auf Körpergewicht und Temperatur nichts Bemerkenswertes gezeigt hatte, wurde am 23. XII um 2 Uhr Nachmittags durch einen Schlag auf den Nacken getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sind glatt und glänzend, die Pleurahöhlen leer. In dem centralen Teile des rechten, unteren Lungenlappens liegen einzelne hanfkorngrosse, graubraune Herde, welche von festerer Consistens als die des sie umgebenden Gewebes sind. Die Lungen sind im Uebrigen von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt.

Culturen von den Pleura, Lungen und übrigen Organen sind steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In Schnitten vom rechten, unteren Lungenlappen sieht man hier und da einzelne miliäre, aus degenerirten Epithelzellen und Leukocyten gebildete Herde. Die Alveolensepta sind stellweise aufgequollen und kleinzellig infiltrirt und die Capillaren hochgradig blutgefüllt. In einigen Alveolen kommen kleinere oder grössere Anhäufungen von roten Blutkörperchen vor.

Weder in den Lungen, noch in den Bronchialdrüsen konnten Staphylokokken nachgewiesen werden.

Versuch XXVI.

Um 10 Uhr 45 Min. Vormittags wude mit dem Kaninchen XXXVI, welches 1,750,0 hatte auf dieselbe Weise wie mit XXXV verfahren. Das Kaninchen welches nach der Operation in Bezug auf Körpergewicht und Temperatur nichts Bemerkenswertes zeigte, wurde an 29. XII um 2 Uhr Nachmittags getödtet und unmittelbar darauf obducirt.

Obductionsbefund.

Die Pleuren sine glatt und glänzend, die Pleurahöhlen leer. Der obere Teil des rechten mittleren Lungenlappens und der am Hilus gelegene Teil beider oberer Lungenlappen sind graubraun, von fester Consistens und luftleer. Der Rest der Lungen zeigt mit Ausnahme einiger, kleiner Blutungen nichts Bemerkenswertes. Die Schleimhaut der Trachea dund der grossen Bronchien ist blass.

Culturen von den Pleura, Lungen, Bronchialdrüsen und Bauchorganen sind steril.

Mikroskopische Untersuchung.

In den makroskopisch alterirten Partieen, sin die Alveolen, mit einem Exsudat gefüllt, welches hauptsächlich aus aufgequollenen und stark zufallenen Epithelzellen und Leukocyten besteht. Die Alveolensepta sind an verschiedenen Stellen ziemlich stark verdickt und kleinzellig infiltrirt. In solchen Partieen gewahrt man hier und da scharf begrenzte Herde, welche Leukocyten die theilweise in structurlose, körnige Massen zerfallen sind, enthalten. Die Wände einiger kleinen Bronchien sind stark kleinzellig infiltrirt.

In den diffus infiltrirten Teilen konnten keinen Kokken nachgewiesen werden, dagegen in den Herden, wo sie sowohl extra- als auch intracellulär lagen und einen mehr oder weniger hohen Grad der Degeneration aufwiesen.

In die Trachea der Kaninchen XXXVI und XXXVIII wurde 1 ccm Staphylokokkenbouilloncultur injiciert. worauf sie die ganze Zeit über in Zimmertemperatur gehalten wurden; die Kaninchen XXXIX und XL wurden ohne vorhergegangene Operation 5 Stunden bei — 2 ° C mit angelegten Eisbeitel gehalten. Von diesen 4 Kaninchen, welche in Bezug auf Körpergewicht und Temperatur nichts Bemerkenswertes zeigten wurden nämlich XXXVII und XHXVIII am 23. XII, samt XXXIX und XL am 29. XII getödtet.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Lungen, die makroskopisch von normaler Beschaffenheit und normalem Luftgehalt waren, konnte nichts Bemerkenswertes nachgewiesen werden, ausser einzelner aufgequollener Epithelzellen und einer geringen Menge weisser und rother Blutkörperchen.

Bacterien konnten weder in Culturen noch in Schnitten nachgewiesen werden.

Die zu den Serien angewadten Staphylokokken waren von der Virulenz, dass 0,50 ccm Bouilloncultur mit 1,50 ccm physiologischen Kochsalzlösung verdünnt, bei einer peritonealen Infection ein erwachsenes Kaninchen innerhalb cirka 30 Stunden tötete.

Bevor wie die Resultate, welche durch die erwähnten Anordnungen gewonnen wurden genauer untersuchen, müssen wir zwei hiermit im Zusammenhang stehende Fragen berühren, nämlich: in wiefern die Lungen gesunder Tiere bacterienfrei sind und ob Kälteeinwirkung allein genügt, eine Pneumonie hervorzurufen.

In Bezug auf den ersten Punkt kann bemerkt wurden, dass nach Hildebrandt's [1]), Neisser's [2]), Göbell's [3]), Nibelthau's [4]) und Klippstein's [5]) Untersuchungen die Lungen und Bronchien samt in allgemeinen auch die Trachea eines gesunden Tieres als bacterienfrei angesehen werden können. Die Bestätigung einer solchen Auffasung geben auch die Arbeiten früher genannten Verfasser, welche fanden, dass die Lungen eine kürzere oder längere Zeit nach der Infection wieder bakterienfrei waren.

Zu demselben Resultat kam auch ich, bei einer Untersuchung der Lungen sowohl gesunder Kaninchen, als auch mehrerer solcher, die mit Strepto- oder Staphylokokken infectirt waren.

Dürck [6]) dagegen verteilt eine andere Ansicht. Von 14 Tieren (Schwei-

---

[1]) Hildebrandt, Zeigler's Beiträge 1888. Bd. II. pag. 143.

[2]) Neisser, Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten 1896. Bd. 20.

[3]) Göbell, Ueber die Infection der Lungen von den Luftwegen aus I. D. 1897, pag. 50.

[4]) Nebelttau, nach Müller citirt. Der Keimgehalt der Luftwege bei gesunden Tieren. Münch. med. Wochenschr. 1897, pag. 1,383.

[5]) Klippstein, Zeitschrift f. klin. Medicin. 1898, pag. 226.

[6]) Dürck, Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1897, Bd. 58, pag. 443.

ne, Pferde, Ochsen und Kälber), die er unmittelbar nach dem dieselben getödtet waren untersuchte, waren die Lungen bloss eines einzigen bacterienfrei.

Man kann sich kaum darüber wundern, dass Dürcks Resultate so ausgefallen sind, wenn man sein Untersuchungsmaterial betrachtet. Denn es ist wie Müller [1]) mit Recht hervorhebt, kaum denkbar, dass auf die Art wie in einem Schlachthause das Töten der Tiere und das herausnehmen der Lungen betrieben wird, dem Hineinflissen des Mundsecretes vorgebeugt werden kann.

Was das andere Moment betrifft, sagt wiedern Dürck [2]), dass es ihm constant geglückt sei in einer kurzen Versuchsserie Pneumonieen bei Kaninchen hervorzurufen, welche erst 16 – 36 Stunden in einer Temperatur von + 37 ° C und unmittelbar darauf 5—7 Minuten in Wasser von 0 ° C gehalten wurden.

Nebelthau [3]) fand in den Lungen von Tieren, die so energisch abgekühlt waren, dass sie in Folge dessen starben, kleinere und grössere Hämorrhagien, eine starke Blutanfüllung der Gefässe und Fibrin in den Alveolen; bisweilen beobachtete er auch eine Desquamation der Alveolarepithelzellen. „Dagegen fand sich, weder in Inhalt der Bronchien noch auch in ihren Wandungen eine erheblichere Anzahl von Leukocyten, wie auch sonst an den Lungen und ihren Gefässen Entzündungserscheinungen nicht oder nur sehr wenig ausgesprochen waren."

Massolongo [4]) betont, dass es ihm kein einziges Mal geglückt sei, eine Veränderung in den Lungen nachzuweisen bei Tieren, deren Thorax er mit Aeter so stark abgekühlt hatte, dass derselbe dabei gefroren war.

In den Lungen von 12 Kaninchen, welche ich auf früher beschriebene Weise mit angelegtem Eisbeutel nur dem Kälteimflusse aussetzte, habe ich nur bisweilen einzelne kleine Hämorrhagien, auch eine mehr oder weniger starke Blutanfüllung der Alveolarcapillaren, samt eine geringe Desquamation der Epithelzellen in den Alveolen nachweisen können.

Hier muss ich jedoch beifügen, dass ich im allgemeinen meine Versuchstiere nicht einer so starken Abkühlung, wie die oben genannten Verfasser unterworfen habe. Es fand ein auffälliger Unterschied bei dem Verlaufe statt zwischen den Kaninchen, welche unter dem Kälteeinflusse standen und denjenigen, welche die ganze Zeit über in Zimmertemperatur gehalten waren. Be-

[1]) Müller, l. c. pag. 1,383.
[2]) Dürck, l. c. pag. 439.
[3]) Nebelthau, nach Müller citirt pag. 1,383.
[4]) Massolongo, nach Dürck cirirt pag. 432.

deutend weniger ausgeprägt war der Unterschied zwischen den mit und den ohne Eisbeutel behandelten Kaninchen, welche alle aber unter dem Kälteeinflusse standen. Doch scheint es als ob im allgemeinen bei den ersteren ein grösserer Teil der Lungen angegriffen sei, als bei den letzteren.

Auf grund dessen, was bei diesen Versuchen zu Tage gekommen ist, wäre ich geneigt anzunehmen, dass eine allgemeine und vielleicht noch mehr eine locale Abkühlung des Thorax dazu geeignet sei, den Bacterien zu erleichten in den Lungen festen Fuss zu fassen und einen schädlichen Einfluss auf dieselben auszuüben.

Dieses Resultat stimmt mit dem, das Lode [1]) bei seinen Untersuchungen gewonnen hat überein; er sagt nämlich: „es ergibt sich vor Allem die Thatsache, dass die rasirten und abgekühlten Tiere künstlichen Infectionen in den meisten Fällen leichter unterliegen als die im Uebrigen gleichrbehandelten normalen Tiere."

B. Indirecte Versuche.

Intravenöse Injectionen.

Ein Teil, mit 0,20—1,0 ccm Bouilloncultur in eine Ohrenvene infectirten Kaninchen starb spontan, andere wurden mit verschiedenen Zwischenzeiten getödtet. Fast alle reagirten mit einer Temperatursteigerung während längerer oder kürzerer Zeit, wobei die meisten bedeutend an Körpergewicht verloren.

In ganzen wurden 9 Kaninchen infectirt, welche nach resp. 1, 2, 4, 5, 10 und 45 Tagen starben oder getödtet wurden. Ihre Lungen zeigten nichts Bemerkenswertes, mit Ausnahme von einzelnen aufgequollenen und desquamirten Alveolarepthelzellen, einer geringen Anzahl Leukocyten, samt einer Hyperämie des Gewebes bei solchen Kaninchen, welche die ersten Tage nach der Infection untersucht wurden. Bei einem Kaninchen, welches 26 Stunden nach der Infection getödtet wurde, gewahrte man eine geringe Anzahl Kokken, welche teils in aufgequollenen Epithelzellen eingeschlossen waren, teils in dem aus körnigen Massen bestehenden Alveolarinhalte fei lagen.

[1]) Lode, A. Ueber die Beinflüssung der individuellen Disposition zu Infectionskrankheiten durch Wärmeentziehung. Archiv f. Hygiene 1897. Band 28.

III. Schlussfolgerungen.

Virulente Staphylo- wie auch Streptokokken können bei directer Infection (intratracheale und intrathoracale Injectionen samt Inhalationen) Pneumonieen hervorrufen.

Diese pneumonischen Infiltrationen zeigen ab und zu eine Tendenz sich mit einer diffusen Bindegewebsbildung zu combiniren.

Eine allgemeine und speciell eine locale Abkühlung des Brustkastens der Versuchstiere, als auch das Einatmen von Stoffen, die das Lungengewebe mechanisch reizen, scheint das Entstehen des pneumonischen Processes zu befördern.

Die Lungen besitzen eine bedeutende Fähigkeit in sie eindringende Staphylo- wie auch Streptokokken zu vernichten, und scheinen dabei die Phagocyten — die Alveolarepithelzellen und Leukocyten — einen regen Anteil zu nehmen.

In Versuchen mit hochgradig virulenten Staphylo- wie auch Streptokokken tritt unmittelbar nach der Infection eine äusserst rege Phagocytose ein; diese nimmt jedoch in dem Masse ab, wie die Kokken sich dem neuen Nährmedium anpassen.

In Versuchen mit Kokken von niedrigen Virulenzgrade wieder scheint die Phagocytose so lange noch Kokken in den Lungen vorhanden sind continuirlich vor sich zugehen. Die Staphylo- wie auch Streptokokken gehen oft aus den Alveolen durch die peribronchialen und perivasculären Lymphräume in die bronchialen Lymphdrüsen über.

Die durch Staphylo- und Streptokokken hervorgerufenen Veränderungen in den Lungen, scheinen hauptsächlich dadurch von einander abzuweichen, dass die Bindegewebsbildung um die Herde bei den Versuchen mit Streptokokken mehr hervortritt als bei den mit Staphylokokken angestellten.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 16. Eine Alveole mit Exsudat und kräftigen Kokken bei einem Kaninchen, getödtet 24 Stunden nach einer intratrachealen Injection von Staphylokokken. Kernfärbung mit Boraxcarmin, Bacterienfärbung nach Gram-Weigert. Zeiss. hom. Imm. $^1/_{12}$ Oc. 2.

Fig. 17. Staphylokokken in einer Bronchialdrüse desselben Kaninchens wie Fig. 16. Kernfärbung mit Boraxcarmin, Bakterienfärbung nach Gram-Weigert. Zeiss. hom. Imm. $^1/_{13}$ Oc. 2.

Fig. 18. Eine Alveole mit degenerirten Kokken eines Kaninchens, getödtet 8 Tage nach einer intratrachealen Injektion von Staphylokokken. Kernfärbung mit Boraxcarmin, Bacterienfärbung nach Gram-Weigert. Zeiss. hom. Imm. $^1/_{12}$ Oc. 2.

Fig. 19. Eine Alveole mit bandförmig vereinten Fibroblasten, welche ihren Ursprung herleiten aus den verdickten Alveolenwänden. eines Kaninchens, getödtet 26 Tage nach einer intratrachealen Injection von Staphylokokken. Färbung nach van Gieson. Zeiss. obj. E. Oc. 3.

Fig. 20. Zerfallene Zellen und Bindegewebsneubildung in den Alveolen eines Kaninchens, getödtet 59 Tage nach einer intratrachealen Injection von Staphylokokken. Färbung nach van Gieson. Zeiss. obj. E. Oc. 2.

Durch Versehen enthält dieser Tafel Fig. 13 –15 und 21 aus einer früheren Publikation.

VII.

Experimentelle Untersuchungen über die durch Bakterientoxine hervorgerufenen Kakexien.

(Vorläufige Mitteilung)

von

D:r Osw. Streng.

Bei Experimenten, welche Tiere durch Injektionen von Bakterientoxinen gegen Infektionskrankheiten zu immunicieren versuchen, ist von mehreren Forschern observiert, dass die Versuchstiere stark abmagerten, oft sogar in so hohem Grade, dass sie besonders nach wiederholten Injektionen, bevor sie noch immun waren, einer weitvorgeschrittenen Kakexie unterlagen. Makroskopisch wurde im allgemeinen nur Atrophie und vielleicht stärkere Pigmentierung der inneren Organe observiert.

Diese Thatsache, die Abmagerung der Versuchstiere nach einer Filtratinjektion, ist mehrere Male auch von den Forschern observiert worden, die sich direkt mit dem Studium der Einwirkung des Bakterientoxins resp. Filtrats auf den Organismus und dessen verschiedene Organe, beschäftigt haben, so z. B. von Foa, Nanotti, Rodet et Courmont, Roger u. a. Sie ist im allgemeinen wohl beobachtet aber in der Regel nur in grösster Kürze erwähnt worden. Auch bei den an dem Pathologischen Institute zu Helsingfors ausgeführten Toxinuntersuchungen, die jetzt publiciert werden, und bei denen, die in Zieglers Beiträgen, Bd. XXV, 1899 veröffentlicht worden sind, ist diese Abmagerung oder Toxinkakexie, oft observiert worden.

Diese Kakexie, als in mancher Hinsicht in näher Beziehung zu pathologischen Zustände bei Menschen stehend, hat mir vom grossem Intresse er-

schienen, deshalb habe ich auf Anregung des Herrn Professor Homén eine kurze Übersicht über die bei dem Path. Institute in Helsingfors beobachteten Toxinkakexien geben wollen. Dabei habe ich besonders die von mir selbst observierten (Aufsatz V) berücksichtigt, um so mehr, da ich etwas näher die Ursachen dieser Abmagerung, ihr Verhalten zu der eingenommenen Nahrung, das Verhalten des Blutes u. s. w. jetzt zu studieren versucht habe. Leider hat die kurze Zeit — diese Publikation sollte für den Nordischen Kongress der Naturforscher und Ärzte zu Helsingfors 1902 fertig werden — mich verhindert, etwas eingehender und erschöpfender auf ein Studium der angeführten Umstände einzugehen. Ich bitte doch diese vorläufige Mitteilung hier veröffentlichen zu dürfen.

Schon in dem ersten Teil dieser Arbeit aus dem path. Institute in Helsingfors, Bd. XXV in Zieglers Beiträgen, sind, wie gesagt, diese Abmagerungen, beachtet und besonders von Homén und Laitinen, betont worden. Sie fanden, dass oft eine starke Abmagerung der Versuchstiere nach einer subkutanen Injektion auch von so wenig wie 0,016 Gr. eines durch Hitze sterilisirten, mit Ammonium-Sulphat von einer 20 Tage alten Streptokokkenkultur ausgefällten Toxins hervorgerufen wurde. Der Fall XXII nahm z. B. von 1,363 Gr. bis 830 Gr. ab. Injektion von Streptokokkentoxin, mit Amylalkohol ausgefällt, wirkte, wie sie fanden, analog. Der Fall LXXXVII z. B. nahm von 2,220 Gr. bis 1,730 ab. Auch mit Filtraten von Streptokokkenkulturen konnten sie observieren, dass eine Abmagerung entstand, besonders, wenn das Filtrat in nervus ischiadicus injicirt wurde. Der Fall LXXIX z. B. nahm von 1,510 Gr. bis 890 Gr. ab. „Bei den mit Toxin geimpften und lange am Leben gebliebenen Tieren hat sich gewöhnlich ein schweres, chronisches Leiden, eine Toxinkakexi entwickelt“ sagen deshalb diese Verfasser mit Recht.

Auch Björkstén observierte nach der Injektion von Streptococcustoxin dass eine, wie auch er nennt, Toxinkakexi sich oft entwickelt. Silfvast und Tallqvist konnten auch eine solche Abmagerung observieren. Nähere Details über diese Gewichtsveränderungen führen die letztgenannten Forschern nicht an.

Die in der ersten Hälfte dieser jetzt publicierten Arbeit veröffentlichten Untersuchungen von Homén und von Björkstén geben vorhanden, dass Filtrate sowohl von Staphylococcusaureus-Kulturen als auch von Kulturen von Diplococcus pneumoniae, B. typhi und B. coli dergleichen Abmagerungen verursachen. So hat z. B. Homén gefunden, dass nach einer Injektion von $^1/_2$ cm^3 dieser Bakterienfiltrate in nervus ischiadicus bei Kaninchen bisweilen eine so starke progressive Abmagerung hervorrufen kann, dass die Tiere bis auf 37,2 $^0/_0$

ihres Gewichts verlieren können. Die stärkste von Björkstén observierte Gewichtsverlust nach der Injektion von Staphylokokkenfiltrat war 27 % der ursprünglichen.

Wie aus meinem Aufsatz (Artikel V) über die Einwirkung der Toxine auf die Nieren hervorgeht, so hat starke Abmagerung oder Kakexi auch von mir observiert werden können nach der Injektion der Filtrate sowohl von Staphylokokken, Pneumokokken als auch von Typhus- und Colikulturen.

Bei den Versuchen mit Pneumokokkenfiltraten nahm das Gewicht der Versuchstiere gleich nach der Injektion der älteren Filtrate so ab, dass die Tiere schon 3 Tage nach der Injektion, wie im Falle XIII, 13,3 % ihres Gewichts, nach 7 Tagen, bis 17,7 % desselben wie im Falle II verloren hatten. Von den 10 Tieren, die nach der Injektion bis sie spontan starben, leben durften, starben zwei in einer intercurrenten Infektion, 8 magerten stark ab und starben spontan in einer Kakexi, die so weit gehen konnte dass die Tiere bis 40 % ihres ursprünglichen Gewichts verloren. Der Fall XIV z. B. hatte bei seinem zwei Wochen nach der Injektion eingetroffenen Tode bis 40,0 % seines ursprünglichen Gewichts verloren.

Nach der Injektion von jüngeren 1 Tag und 1 Woche alten Filtraten war eine solche starke Abmagerung nicht ebenso prägnant hervortretend. Von drei Tieren, welche mit einem einen Tag alten Filtrat injicirt wurden, war das Gewicht bei zweien nämlich bei denen, die 3 u. 7 Tage nach der Injektion getötet wurden, beim Tode unverändert. Das Gewicht des dritten Tieres hielt sich konstant, ja nahm sogar zu, so dass das Tier, als es $3\,^1/_2$ Wochen nach der Injektion in einer intercurrenten Infektion starb 25 Gram mehr als vor der Injektion wog. Eine Woche altes Filtrat brachte auch nur eine schwache Wirkung zustande. Von drei injicirten Tieren wies eins einen Gewichtsverlust von 4,4 % nach drei Tagen auf, eins einen Verlust von 9,4 % nach 7 Tagen. Das Gewicht des dritten Tieres nahm zu, so dass es cirka zwei Wochen nach der Injektion eine Gewichtszunahme von 150 Gr. aufwies.

Was die Versuche mit Staphylokokkenfiltraten betrifft so zeigen sie, dass sowohl ältere als jüngere Filtrate eine Abnahme des Gewichts verursachen, wobei der Unterschied in der Wirkung älterer und jüngerer Kulturen nicht ebenso scharf hervortritt wie bei den Versuchen mit Pneumokokkenfiltrat. 3 Tage nach der Injektion der älteren Filtrate konnten dieselben einen Gewichtsverlust von höchstens 14,3 %, zustande bringen, 7 Tage nach der Injektion konnte bis 21,4 % Gewichtsverlust observiert werden. Die Tiere, die nicht getötet wurden sondern spontan sterben durften, weisen eine vollkommen

ebenso intensive Abmagerung wie nach der Injektion von Pneumokokkenfiltrat auf, so z. B. verlor der Fall 12 bis 43,5 % seines Gewichts. Das Tier wog 1,325 Gr. und nahm ab bis es 750 Gr. wog.

Auch die Injektionen von Coli- und Typhusfiltraten bringen eine ebenso starke Abmagerung zustande. So nahm z. B. der Fall 14, der mit Colifiltrat behandelt wurde, von 1,100 Gr. bis 650 Gr. ab während einer Zeit von zwei Wochen, mit anderen Worten es verlor 40,9 % seines Gewichts. Nach der Injektion von Typhusfiltrat wurde eine ebenso intensive Abmagerung observiert. Ein Tier, Fall 12, das mit einer 2 Monate alten Kultur injicirt wurde verlor an Gewicht 40 %, so dass dasselbe bei seinem Tode nur 600 Gr. wog.

Einer grösseren Überschaulichkeit wegen bitte ich als Beispiel eine tabellarische Übersicht der von mir im Aufsatz V beobachteten Abmagerungen nach Injektionen mit den Pneumokokkenfiltraten geben zu dürfen. Die Versuche sind hier in einer veränderten Folge angeführt.

Versuche mit Pneumokokkenfiltrat.

	Alter des Filtrats.	Menge des eingespr. Filtrats.	Zeit die d. Versuchstier gelebt.	Gew. vor d. Inj.	Gew. bei dem Tode.	Gewichts verlust.
Versuch I	1 Tag	2 1/2 cm³	3 Tage	1,200 Gr.	1,200 Gr.	± 0 %
„ II	1 „	2 1/2 „	7 „	1,500 „	1,500 „	± 0 „
„ III	1 „	2 1/2 „	25 „	1,475 „	1,500 „	+ 1,7 „
„ IV	7 Tage	2 1/2 „	3 „	1,150 „	1,100 „	— 4,4 „
„ V	7 „	5 „	7 „	1,325 „	1,200 „	— 9,4 „
„ VI	7 „	5 „	15 „	1,500 „	1,650 „	+ 10 „
„ VII	14 „	2 1/2 „	3 „	1,300 „	1,250 „	— 3,9 „
„ VIII	14 „	2 1/2 „	7 „	1,275 „	1,150 „	— 9,8 „
„ IX	14 „	2 1/2 „	20 „	1,700 „	1,400 „	— 7,7 „
„ X	28 „	2 1/2 „	3 „	1,450 „	1,250 „	— 13,8 „
„ XI	28 „	5 „	14 „	1,300 „	1,000 „	— 23 „
„ XII	28 „	5 „	32 „	1,625 „	1,150 „	— 29,2 „
„ XIII	60 „	2 1/2 „	7 „	1,525 „	1,450 „	— 4,9 „
„ XIV	60 „	2 1/2 „	3 „	1,325 „	1,350 „	+ 1,8 „
„ XV	60 „	2 1/2 „	30 „	1,600 „	1,000 „	— 37 „
„ XVI	90 „	2 1/2 „	3 „	1,500 „	1,300 „	— 13,3 „
„ XVII	90 „	2 1/2 „	14 „	1,250 „	750 „	— 40 „
„ XVIII	90 „	2 1/2 „	30 „	1,300 „	850 „	— 34,6 „
„ XIX	150 „	2 1/2 „	3 „	1,350 „	1,275 „	— 5,5 „
„ XX	150 „	2 1/2 „	7 „	1,275 „	1,050 „	— 17,7 „
„ XXI	150 „	2 1/2 „	35 „	1,650 „	1,100 „	— 33 „

Worauf beruhen diese Abmagerungen? Die Organveränderungen, die von den obenerwähnten Forschern im Nervensystem (Homén-Laitinen) in der Leber (Björkstén), in der Muskulatur (Björkstén), in den Lungen (Silfvast), im Herzen (Tallqvist) und von mir selbst in den Nieren nachgewiesen worden sind, scheinen mir nicht allein genügend zu sein, um die Ursache dieser Abmagerungen ganz klarzumachen.

Auch sind diese Untersuchungen so gemacht, dass die Gifte meistens direkt in die betreffenden Organe eingeführt sind und deshalb ist die Wirkung auf die Organe auch grösser als nach subcutanen und intravenösen Injektionen.

Könnte man sich vielleicht die Möglichkeit denken, dass die Tiere nach der Filtratinjektion weniger als früher essen und in folge davon abmagern und dass also die Hauptursache der Kakexi ungenügende Nahrung wäre?

Um dieses zu ergründen habe ich genaue Wägungen der Nahrung vorgenommen, die die mit verschiedenen bakteriellen Filtraten behandelten Tiere täglich konsumierten; gleichzeitig wurde das Gewicht und die Temperatur der Tiere täglich kontrolliert.

Die Menge der verzehrten Nahrung ist so berechnet worden, dass die Portion Hafer, Heu und Wasser, die täglich in das Bauer des Kaninchens hineingelegt wurde, aufgewogen worden ist und des gleichen der nach jedem Tage nachgebliebene Rest. Den Unterschied giebt natürlich die Menge der gebrauchten Nahrung an, wenn auch nicht absolut genau: ein Teil geht natürlich aus der Haferschale auf den Boden im Bauer verloren, aber indem ich auch die Menge des Abfalls im Bauer aufgewogen habe, glaube ich doch ziemlich gut vergleichbare Zahlen zustande gebracht zu haben.

Im Ganzen sind etwa zwanzig Kaninchen, die mit den Filtraten verschiedener Bakterien injicirt worden sind, auf diese Weise untersucht worden. Zur Anwendung sind sowohl Staphylo- und Pneumokokkenfiltrate als auch Filtrate von Typhus und Colibouillonkulturen gekommen. Die Virulenz der zur Untersuchung gebrauchten Bakterien war ungefähr dieselbe, wie die Virulenz derjenigen, deren Kulturen von mir zur Untersuchung der Toxinwirkung auf die Nieren gebraucht worden und in den oben angeführten Tabellen angegeben sind, also ungefähr so gross, dass 1 cm^3 24 St. alter Bouillonkultur die Versuchstiere binnen eines Tages tötete.

Wie die Filtrate der verschiedenen Bakterienkulturen ungefähr ebenso intensive Kakexien hervorriefen, so gaben sie auch die obengenannten Wägungen der Nahrung ungefähr die selben Resultate. Die Versuchstiere hörten auf mit demselben Appetit, wie vor der Filtratinjektion zu essen. Als Beispiele mögen folgende Versuche hervorgehoben werden.

N:o 7.

Kaninchen mit 2 1/2 cm³ pneumococcusfiltrat behandelt.

Datum	Gew. d. Tieres	Morg. Temp.	Abend Temp.	Menge der verbrauchten Nahrung		
				Hafer	Heu	Wasser
12/VI	1450	38,9 °	39,1 °	100 gr	40 gr.	150 gr
13/VI	1450	39,1 „	39,2 „	65 „	25 „	100 „
14/VI	1450	39,0 „	38,9 „	70 „	15 „	125 „
15/VI	1450	39,2 „	39,0 „	85 „	20 „	150 „
16/VI	Inj. 1450	38,9 „	40,9 „	0 „	0 „	0 „
17/VI	1300	37,8 „	37,6 „	25 „	10 „	25 „
18/VI	1250	38,2 „	38,1 „	45 „	5 „	100 „
19/VI	1250	38,8 „	39,6 „	20 „	10 „	120 „
20/VI	1200	39,3 „	39,1 „	25 „	15 „	80 „
21/VI	1250	39,2 „	38,9 „	30 „	10 „	60 „
22/VI	1150	38,8 „		10 „	10 „	45 „
23/VI	1075	38,1 „	38,2 „	5 „	5 „	40 „
24/VI	1000	37,6 „	†	—	—	—

Gleichzeitig wie diese mit Filtrat behandelten Tiere und ihre Nahrung aufgewogen wurden, stellte ich der Kontrolle wegen auch Versuche an, um zu sehen, wie viel normale Kaninchen essen. Als Beispiel möge folgendes angeführt werden.

Normales Kaninchen.

Datum	Gew. d. Tieres	Morg. Temp.	Abend Temp.	Menge der verbrauchten Nahrung		
				Hafer	Heu	Wasser
12/VI	1500	38,9 °	39,0 °	100 gr	10 gr	125 gr
13/VI	1500	39,1 „	39,2 „	75 „	10 „	150 „
14/VI	1525	38,9 „	39,3 „	70 „	15 „	100 „
15/VI	1500	39,0 „	39,1 „	70 „	30 „	175 „
16/VI	1500	38,8 „	38,9 „	100 „	30 „	160 „
17/VI	1550	38,9 „	39,1 „	90 „	20 „	100 „
18/VI	1550	39,0 „	39,2 „	85 „	20 „	120 „
19/VI	1600	38,8 „	39,2 „	90 „	15 „	85 „

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht fressen die Tiere, die mit Filtrat behandelt worden sind bedeutend weniger als andere vollkommen gesunde. Kann

nun diese Verminderung in der Nahrung die Hauptursache der Abmagerung sein? Um auch auf diese Frage eine Antwort zu erhalten, führte ich eine Menge Wägungen des Gewichts normaler Tiere aus, indem ich die Nahrung, die sie bekamen zu dem geringen Quantum verminderte, das, wie es sich gezeigt hatte, meine mit Filtrat behandelten Tiere verzehrten. Auch diese Wägungen wiederholte ich mehrmals um individuelle Verschiedenheiten auszugleichen. Als Erläuterung mag folgende Tabelle angeführt werden, worin die Zahlen die Mittelwert der Wägungen, an drei Kaninchen ausgeführt, ausmachen.

Normales Kaninchen, welches verminderte Nahrung bekam.

Datum	Gew. d. Tieres	Morg. Temp.	Abend Temp.	Menge des verbrauchten Nahrung		
				Hafer	Heu	Wasser
21/VI	1450	39,1 °	39,2 °	100 gr	40 gr	150
22/VI	1425	38,9 „	39,0 „	65 „	25 „	100
23/VI	1400	39,1 „	38,9 „	70 „	15 „	125
24/VI	1400	38,8 „	38,8 „	85 „	20 „	150
25/VI	1375	38,9 „	38,9 „	0 „	0 „	0
26/VI	1375	38,8 „	38,9 „	25 „	10 „	25
27/VI	1400	39,1 „	39,3 „	45 „	5 „	100
28/VI	1400	38,9 „	39,3 „	20 „	10 „	120
29/VI	1400	38,8 „		25 „	15 „	80
30/VI	1425	39,1 „	38,8 „	30 „	10 „	60
31/VI	1425	38,9 „	38,9 „	10 „	10 „	45
1/VII	1400	38,9 „	39,0 „	5 „	5 „	40
2/VII	1400	38,8 „	38,9 „	10 „	5 „	30
3/VII	1375	39,0 „	39,1 „	5 „	5 „	10

Aus diesen Wägungen geht deutlich hervor, dass der Gewichtsverlust, den die Tiere zufolge der Toxininjektionen erleiden, durchaus, nicht in grösserem Maasse darauf beruht, dass sie weniger verzehren als andere Tiere. Die zuletzt angeführte Tabelle zeigt deutlich, dass Tiere, die keine Filtratinjektion bekommen haben sehr gut mit einer geringen Menge Nahrung aushalten. Hiermit ist doch nicht gesagt, dass Tiere, die sich im Zustande einer solchen durch Toxin verursachte Abmagerung befinden, nicht dieselbe durch einen reichlicheren zufuhr von Nahrung überwinden könnten; im Gegenteil spricht z. B. zwei Fälle, die von Homén observiert worden sind (Seite 51—53 in seiner Aufsatz),

wo das Tier während seiner Abmagerung auf Milchdiät übergeführt wurde und wieder an Gewicht zuzunehmen begann, dagegen. Dieses wird auch durch eine von mir während dieser Wägungen gemachte Observation bekräftigt. Ich observierte nämlich, dass wenn die Tiere, vordem sie injicirt wurden, eine knappe Nahrung ohne Hafer erhalten hatten, aber gleich nach der Injektion wieder Hafer bekamen, die Abmagerung nicht ebenso extreme Formen wie sonst annimmt.

Da also bei diesen mit Filtrat behandelten Tieren, die Kakexi nicht allein dadurch bedingt sein kann, dass die Tiere nicht essen, nicht einmal in einem nennenswerten Grade, worauf beruht sie dann?

Die klinische Erfahrung hat mehr als einmal darauf hingewiesen, dass bei Infektionskrankheiten ein Zerfall der roten Blutkörperchen eintritt. Könnte man sich nicht die Möglichkeit denken, dass diese Filtrate, die natürlich einen Teil der Stoffwechselprodukte, die die Bakterien producieren, enthalten, für das Blut schädliche Bestandteile, die in dieser oder jener Weise direkt auf die Beschaffenheit des Blutes einwirken, enthalten. Wie diese Filtrate wirken, darauf kann die klinische Forschung natürlich direkt keine Antwort geben.

Ehrlich [1]), Madsen [2]), van der Velde [3]), Neisser et Wechsberg [4]), Kraus et Clairmont [5]) Bulloch et Hunter [6]) und Lingelsheim [7]) haben wie bekannt durch ihre die letzten Jahre gemachten Untersuchungen über die Einwirkung der Bakterien und der Bakterienfiltrate auf das Blut nachgewiesen, dass die Kulturen mehrerer Bakterien, wie Tetanus-, Diphteri-, Pyocyaneus u. andere Bacillen, Strepto- und Staphylokokken u. s. w. die Fähigkeit besitzen in vitro, in Proberöhrchen, die roten Blutkörperchen verschiedener Tiere zu zerstören, dass diese Bakterien also, ausser in anderer Art giftige Produkte, auch ein hämolytisches Gift ein so gen. Lysin hervorbringen, dass somit im Tetanus-Toxin ausser dem s. g. Tetanusspasmin auch ein Tetanuslysin enthalten ist, analog mit den Blutgiften Abrin Ricin u. a., und dass diese Lysine die Fähigkeit besitzen Antilysin zu bilden, wie die Toxine Antitoxin, Abrin Antiabrin, Ricin Antiricin u. s. w. bilden.

---

[1]) Ehrlich: Berl. kl. Wochenschr. 1898.
[2]) Madsen: Zeitschr. f. Hygien. 1899.
[3]) van der Velde: Ann. de l'Institut Pasteur. 1896.
[4]) Neisser et Wechsberg: Zeitschr. f. Hygien. 1901.
[5]) Kraus et Clairmont: Wiener kl. Wochenschr. 1900.
[6]) Bulloch et Hunter: Centr.bl. f. Bakt. 1901.
[7]) Lingelsheim: Aetiologie und Therapie der Staph. Inf. 1900.

In diesem Jahre haben Kraus et Ludvig [1]) die Untersuchungen über die hämolytische Wirkung der Bakteriengifte von Versuchen in vitro auf Versuche in vivo ausgestreckt. Mit Kulturen von Staphylococcus aureus und einer Vibrioart konstatierten diese Forscher, dass 2 cm^3 einer 10 Tage alten Staphylococcus, in den Tierorganismus eingespritzt, auch in vivo eine hämolytische Einwirkung auf das Blut hat. Neben einer direkten, durch Zählung festgestellte Abnahme der Menge der roten Blutkörperchen fanden diese Forscher auch mikroskopische Anzeichen einer secundären Anämie. Sie gehen doch nicht auf eine detaillierte Beschreibung des feineren Mekanismus bei diesem Zerfall ein, sondern geben an, dass weitere Untersuchungen hier über von ihnen im Prof. Paltaufs Institut in Wien betrieben werden sollen. Sie wollen doch schon jetzt mitteilen, dass D:r Czeczowiczka in der Milz von Tieren, die schon untersucht worden sind, reichliche Hämosiderin Ablagerung gefunden hat.

Schon früher hat jedoch Cesaris-Demel [2]), der die von mir genannten kakektischen und marantischen Zustände bei Tieren, die mit den Staphylo- und Pneumococcusfiltratinjektionen behandelt worden sind, studiert hat, nachgewiesen, dass in der Milz und in den Nieren eine solche Ansamlung von Pigment resp. Hämosiderin angehäuft wird.

Wie ich im Aufsatz V hervorgehoben habe, habe auch ich Pigment in einer etwas reichlicheren Menge in den Nieren, die ich untersucht habe, finden können. Dieser Umstand, die reichliche Hämosiderin Ablagerung in der Milz und den Nieren zusammengestellt mit einer Observation von Bianchi-Mariotti [3]), dass der Hämoglobingehalt nach der Injektion mit Typhusfiltrat abnimmt, lenkte meine Gedanken darauf, dass man möglicherweise, durch direkte Untersuchung des Blutes der Tiere, die mit Filtrat, das durch Kitasatos Filtrum dargestellt war, behandelt worden waren, eine Antwort auf die Frage von der Art und der Natur dieser Kakexien finden könnte. Dass dabei die obenerwähnten interessanten Experimente von Kraus und Ludwig durchaus nicht das Intresse für das Studium der eventuellen hämolytischen Einwirkung der Bakterienfiltrat in vivo verminderte ist natürlich, besonders da Kraus und Ludwig schon vorläufig angeben, dass sie auch nach der Injektion von Staphylokokkenfiltrat mikroskopisch das Bild einer secundären Anaemie observieren konnten.

---

[1]) Kraus u. Ludvig: Wiener kl. Wochenschr. 1902.
[2]) Cesaris-Demel: Zieglers Beiträge zur path. Anat. Bd. XXI.
[3]) Bianchi-Mariotti: Mitt. aus d. intern. med. Kongress. Rom.

Trotzdem meine über diese Blutveränderungen bei den obengenannten Kakexien ausgeführten Untersuchungen noch in ihrem Beginn sind, bitte ich doch einige Worte über dieselben nennen zu dürfen.

Die Tiere sind in der üblichen Weise sowohl subcutan als auch intravenös mit den oft genannten Filtraten von Staphylococcus aureus, Pneumococcus u. B. coli behandelt worden. Ihr Blut ist folgenderweise untersucht worden. Sowohl vor der Injektion als auch später nach derselben, ist immer mit zwei Tagen Zwischenzeit Blut aus der Ohrenvene des Kaninchens aseptisch genommen. Thomas-Zeiss Zählapparat und Hayems Lösung ist für die Erythrocyten, für die weissen Blutkörperchen aber $^1/_2$ Essigsäurelösung gebraucht worden. Ausserdem ist der Hämoglobingehalt des Blutes mittels Fleischl-Hämoglobinometer bestimmt worden. Zur Bestimmung der Volüme der Blutkörperchen ist die Blix-Hedinsche Hämatokrite zur Anwendung gekommen, wenn auch in ganz geringem Grade. Ausserdem ist natürlich Streichpräparat von dem Blut verfertigt worden und nach der von Willebrandt [1]) angegebenen Methode gefärbt.

Um diesen Artikel nicht mit weitläufigen Tabellen zu verlängern, bitte ich nur folgende zwei Beispiele anführen zu dürfen. Das eine Tier mit Filtrat von 6 Wochen alter Staphylokokkenkultur, das andere mit Filtrat von einer Pneumokokkenbouillonkultur von einem Alter von 3 Wochen behandelt. Um Missverständnisse zu vermeiden will ich hervorheben, dass nur 10 Versuchstiere bis aus weiteres auf diese Art untersucht worden sind. Bei der Angabe über die Hämoglobinmenge werden die direkt an der Scala des Hämoglobinometers abgelesenen Zahlen angegeben.

---

[1]) von Willebrandt: Finska Läkaresällskapets handlingar.

Inj. von 2 1/2 cm³ Staph. filtrat von 6 Wochen Alter.

Dat.	Gew.	Temp.		Anzahl rot. Blutkörp.	Anzahl weiss. Blutkörp.	Hämoglobin.
		Morgen.	Abend.			
16/VI	1,600	38,9	39,1	6,152,000	11,600	88
17/VI	1,600	39,1	40,5			
18/VI	1,500	38,4	38,7	5,422,000	13,200	70
19/VI	1,450	38,9	38,8			
20/VI	1,350	39,0	39,1	5,360,000	17,200	75
21/VI	1,350	38,9	39,2			
22/VI	1,300	39,1	39,3	4,860,000	16,800	70
23/VI	1,200	38,9	38,8			
24/VI	1,100	38,6				

Das Tier am 24/VI gestorben. Die Kulturen steril. Bei der Obduktion konnte keine makroskopische Todesursache des Tieres nachgewiesen werden.

Inj. von 2 1/2 cm³ pneum. filtr. von 3 Wochen Alter.

Dat.	Gew.	Temp.		Anzahl rot. Blutkörp.	Anzahl weiss. Blutkörp.	Hämoglobin.
		Morgen.	Abend.			
17/VI	1,325	39,1	39.2	5,820,000	8,960	96
18/VI	1,325	39,0	40,1			
19/VI	1,250	40,0	39,6	5,360,000	16,800	80
20/VI	1,200	39,5	39,9			
21/VI	1,200	39,6	39,4	4,864,000	24,400	82
22/VI	1,150	38,8	39,3			
23/VI	1,175	39,1	39,4	4,960,000	18,600	76
24/VI	1,200	39,2	39,6			
25/VI	1,150	38,6	38,9	4,234,000	16,000	78
26/VI	1,000	38,7	38,8			
27/VI	1,000	38,4				

Das Tier am 27/VI gestorben. Kulturen steril. Bei der Obduktion konnte keine makroskopisch Ursache des Todes nachgewiesen werden.

Des Vergleichs wegen mag hier ein Beispiel von der Beschaffenheit des Blutes bei einem der Tiere, das eine ungenügende Menge Nahrung erhalten hat und deshalb etwas abmagert ist, angeführt werden.

Normales Kaninchen; verminderte Nahrung.

Dat.	Gew.	Temp.		Anzahl rot. Blutkörp.	Anzahl weiss. Blutkörp.	Hämoglobin.
		Morgen.	Abend.			
16/VI	1,200	38,9	39,1	5,880,000	8,960	98
17/VI	1,200	39,0	39,2			
18/VI	1,150	39,0	38,9	5,620,000	9,320	90
19/VI	1,150	39,1	39,2			
20/VI	1,200	38,8	39,3	6,102,000	8,200	94
21/VI	1,150	39,1	39,2			
22/VI	1,100	39,0	39,3	5,786,000	8,680	88
23/VI	1,100	39,3	39,4			
24/VI	1,050	38,8	38,9	5,688,000	10,600	92
25/VI	1,100	38,9	39,4			
26/VI	1,150	38,8	39,2	6,304,000	9,240	94

Die von mir angestellten Untersuchungen sind natürlich viel zu wenige, um zu bindenden Schlüssen über die hämolytische Einwirkung der von mir angewandten Bakterienfiltrate zu berechtigen. Mit all der Reservation, die diese vereinzelten Versuche, die ich fortzusetzen und zuvervollständigen beabsichtige, erfordern, bitte ich doch einige Reflexionen aussprechen zu dürfen.

Die Anzahl der roten Blutkörperchen scheint merkbar abzunehmen; in keinem von meinen Versuchen konnte eine Vermehrung observiert werden, im Blute eines mit Pneumokokkenfiltrat behandelten Tieres war doch die Anzahl der roten Blutkörperchen ziemlich unverändert. Dieser Umstand, die konstante Abnahme nach der Injektion dieser Staphylokokken-, Pneumokokken- und Colifiltrate scheint mir für die Möglichkeit zu sprechen, dass diese Filtrate auch in vivo in dem lebenden Organismus eine Abnahme der roten Blutkörperchen hervorrufen könnte. Das von mehreren Forschern konstatierte Faktum, dass diese Filtrate in vitro eine hämolytische Einwirkung haben mit der auch von mehreren Forschern observierten reichliche Anhäufung von eisenhaltigem Pigment, in den inneren Organen zusammengestellt, scheint mir dafür zu

reden, dass diese Abnahme der roten Blutkörperchen nach der Injektion von Bakterienfiltraten wenigstens hauptsächlich auf einer Zerfall von roten Blutkörperchen beruhen muss und weniger auf einen eventuellen gehemmten Produktion derselben.

Die kurze Zeit, über die ich zur Mikroskopirung der nach von Willebrandt gefärbten Streichpräparate verfügt habe, macht, dass ich mir davon keine definitive Auffassung gebildet habe. Doch scheinen die mikroskopischen Untersuchungen in die von mir angegebene Richtung zu reden.

Der Hämoglobingehalt scheint zufolge der Filtratinjektionen merkbar abzunehmen, so auch der Totalvolym der Blutkörperchen; dieses letztgenannte Resultat ist doch auf manchen bisher mehr oder weniger unerklärten Faktoren, wie auf die Kompresibilität der Blutkörperchen u. s. w., beruhend und deshalb nicht so sicher wie, die übrigen. Die Hämatokrite, die ich zu meiner Verfügung gehabt habe, hat auch manches zu wünschen übrig gelassen. Zu bemerken ist jedoch, dass die relativen Werte, die ich für den Volym der roten Blutkörperchen bekommen habe, ziemlich parallel mit der Abnahme der roten Blutkörperchen abnimmt.

Die mikroskopische Untersuchung sowohl des Blutes als auch speciell der inneren Organe, die alle in verschiedenen Härtungs Flüssigkeiten für zukünftige Untersuchungen aufbewahrt worden sind, ist noch so in ihrem Beginn, dass ich mich nicht näher über dieselben aussprechen will. Doch will ich hier auf die auch von wir, S. 168, observierten Pigmentanhäufung in den Nieren hinweisen.

Als Schlussergebnis dieser Untersuchungen will ich deshalb nur hervorheben:

1) dass die nach der Injektion von Staphylococcus-, Pneumococcus-, Typhus- und Colifiltraten observierten Kakexien in etwas höherem Grade von Filtraten, die von einer älteren Kultur als von solchen, die von einer jüngeren herstammen, hervorgerufen werden.

2) dass diese Kakexien nicht auf fehlender Nahrungs Aufnahme beruhen,

3) sondern dass eine Wahrscheinlichkeit dafür vorhanden ist, dass diese Filtrate auch in vivo eine blutzer-

störende Einwirkung ausüben, gleich wie Ehrlich *u. a. bei Versuchen in vitro mit mehreren Bakterien und ihrem Filtraten nachgewiesen haben, weshalb den Veränderungen in der Beschaffenheit des Blutes eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Kakexien zugeschrieben werden muss.*

OBS.

Aus Versehen sind die zum ersten Aufsatze gehörigen Figuren 23, 23_x, 23_y, 24, 24_x und 24_y, auf Tafel VI gedruckt.

MBL WHOI Library - Serials
5 WHSE 04174